

do sistema imune. O efeito de doses farmacológicas de 1,25 (OH)₂ D3 no sistema imune foi demonstrado em modelos animais de doenças auto-imunes. Houve redução da incidência de doenças como a Diabetes Mellitus tipo 1, tireoidite e encefalite em camundongos². Em um estudo multicêntrico europeu foi demonstrado que a suplementação com vitamina D na infância, pode reduzir a chance de DM tipo 1 com *odds ratio* de 0,67¹⁰.

É descrito que células mononucleares do sangue periférico adquirem receptores para a vitamina quando são ativadas *in vitro* levando estas células a diminuição de proliferação a nível de G1 e a inibição de produção de citocinas, como IL2, Interferon alfa e do fator estimulador de colônias de macrófagos. Entretanto, em relação á citocinas como IL1, e TNF alfa seus efeitos podem ser tanto inibitórios como estimulatórios^{5,9}. Os efeitos da vitamina D na imunidade podem representar tanto uma ação parácrina como autócrina⁵.

A deficiência nutricional de vitamina D está associada a um risco maior de infecção. Os neutrófilos de crianças com carência desta vitamina têm motilidade e capacidade fagocítica anormais, além desta carência estar relacionada a uma maior predisposição para tuberculose disseminada. Existem relatos em idosos com esta deficiência vitamínica e alergia cutânea que melhoraram somente com a reposição de vitamina D. Também foram descritos casos de septicemia recorrente e candidíase disseminada em pacientes portadores de síndrome de resistência à vitamina D^{1,2,4}.

1.4- SECREÇÃO DE INSULINA

Existe uma extensa revisão da literatura^{15,17} mostrando que a homeostasia do cálcio e da Vitamina D estão alterados no Diabetes, tanto em modelos experimentais como em humanos, principalmente no de etiologia auto imune (TIPO 1). Estas alterações incluem diminuição¹⁰:

- 1- Massa óssea;
- 2- Absorção do cálcio no intestino;
- 3- Níveis plasmáticos da vitamina D e das proteínas ligadoras do cálcio (CaBPs);
- 4- Atividade 1 alfa hidroxilase;
- 5- Osteocalcina;
- 6- Número de receptores da vitamina D no duodeno e nos rins;
- 7- Níveis cerebelares da CaBPs.

Estes efeitos são revertidos, em parte, pela insulinoaterapia. A liberação de insulina é baixa na deficiência de Vitamina D, mesmo que exista normocalcemia, no entanto não existe diminuição da secreção do glucagon e somatostatina, que também são hormônios dependentes da homeostasia do cálcio. Em animais com hipoavitaminose D, a secreção da insulina e a intolerância a glicose são normalizadas em 3 horas pós reposição vitamínica^{15,16,17}.

1.4- FÍGADO

A vitamina D exerce importante papel, no mecanismo de regeneração hepática através de sua ação nos fatores de crescimento celulares. Estimula a síntese da transferrina e do glicogênio hepático¹⁵.

1.5- GLÂNDULAS

Pituitária

A vitamina D exerce efeitos permissivos em lactotófos, tirotrófos e somatotrófos aumentando:

- Secreção de Prolactina induzida pelo TRH;
- Secreção de TSH /TRH induzida;
- Receptores do TRH em hipófise.

Gônadas e Mamas

Estudos recentes indicam que a vitamina D tem

especial importância na função reprodutiva em ratos machos e fêmeas. Em humanos, nos testículos, os receptores da vitamina estão localizados nas células de Sertoli existindo em pequeno número em testículos pré púberes e aumentando durante a puberdade. Dados recentes mostram que existe uma relação direta entre níveis de receptores para a vitamina e atividade espermatogênica. Ratos com deficiência de vitamina D apresentam espermatogênese deficiente e alterações degenerativas dos testículos, devendo -se se levar em conta que estes animais também apresentaram níveis diminuídos de LH e testosterona^{4,12,13,15}.

A diminuição da vitamina D diminui os receptores para estrogênio e progesterona em mamas.

Tireóide

A deficiência de vitamina D diminui a captação do Iodo induzida pelo TSH. Nas células parafoliculares a síntese do mRNA para o PTH *related* também diminui^{4,12,13,15}.

FLEXIBILIDADE CONFORMACIONAL E ANÁLOGOS DA VIATMINAD

A flexibilidade conformacional da molécula da 1,25 (OH)₂ D3 pode ser melhor entendida se a compararmos a uma planta com caule e somente um galho. O anel "A" seria a raiz, o anel "B", mais longo, seria o caule e a cadeia lateral seria o galho. A rotação de até 360 graus no caule gera múltiplas e diferentes formas sendo que o limite de 0 grau seria a forma 6-s – trans e aos 180 graus teríamos a 6-s-cis. A melhor forma para se ligar ao receptor de membrana seria a forma 6-s-cis. A que melhor liga ao núcleo seria a forma em tigela com a conformação 6-s-trans na qual podemos imaginar o caule no chão e a raiz com o galho esquerdo completando uma figura côncava orientando a cadeia lateral para o norte.

Mais de 150 análogos da Vitamina D já foram sintetizados e testados. Uma simples orientação 20 epi e modificações na cadeia lateral aumentam a potência antiproliferativa em 500 vezes. O análogo 6-s-cis bloqueado (não permite movimento) ganha maior afinidade com o VDR de membrana e ativa em segundos a ativação da MAP quinase que estabelece "cross talk" com a expressão gênica nuclear além de, por outra via, estimular AMPc, PKC e a abertura dos canais de cálcio. É possível, além destas ações, promover moléculas que bloqueiem completamente só as respostas rápidas e liberem as respostas genômicas, assim como criar um antagonista específico somente para o VDR nuclear²¹. Um dos análogos já aprovados pelo FDA é uma forma 19-nor (1alfa,25 (OH)₂ D2) para o tratamento do hiperparatireoidismo, mudando para muito melhor a qualidade de vida e diminuindo fatores de risco para as morbimortalidades no indivíduo renal crônico²⁰.

Conclusão

A boa vida é feita com temperança. Irradiação ultravioleta demais acelera envelhecimento e predispõe ao câncer de pele porém, a menor incidência de alguns cânceres em países tropicais nos move para que sejam pesquisadas substâncias que tenham o mesmo efeito protetor sem a necessidade da exposição ao fator de risco.

Com a descoberta de novos tecidos alvos para a ação da vitamina D e seus análogos iniciou-se uma "nova era" para as implicações terapêuticas da Vitamina D em síndromes tumorais, autoimunes, em rejeições de transplante de tecidos, no raquitismo hipofosfatêmico e no resistente a Vitamina D, como anticonvulsivante e, recentemente, por sua atuação nos queratinócitos, no tratamento da psoríase.