

**Os efeitos da colecalciferol (vitamina D) no sistema nervoso central em modelos experimentais****The effects of collecalciferol (vitamin D) on the central nervous system in experimental models**

DOI:10.34119/bjhrv2n5-25

Recebimento dos originais: 20/08/2019

Aceitação para publicação: 27/09/2019

**Herculano Pontes Barros Ribeiro**

Acadêmico do curso de medicina pelo Centro universitário christus- UNICHRISTUS  
Endereço: Intituição  
e-mail: pontesherculano@gmail.com

**Camilo de Souza Bessa**

Acadêmico do curso de medicina pelo Centro universitário christus- UNICHRISTUS  
Endereço: instituição  
E-mail: camilobessa@hotmail.com

**Hugo Alencar de Andrade do Amaral**

Acadêmico do curso de medicina pelo Centro universitário christus- UNICHRISTUS  
Endereço: instituição  
E-mail: leonardogr2000@hotmail.com

**Jenielson de Sousa Santos Brito**

Acadêmico do curso de medicina pelo Centro universitário christus- UNICHRISTUS

**José Leonardo Gomes Rocha Júnior**

Acadêmico do curso de medicina pelo Centro universitário christus- UNICHRISTUS  
Endereço: instituição  
E-mail: leonardogr2000@hotmail.com

**João Victor Araujo Aragão**

Acadêmico do curso de medicina pelo Centro universitário christus- UNICHRISTUS  
Endereço: instituição  
E-mail: joaovictora1997@gmail.com

**Matheus Carvalho Vasconcelos**

Acadêmico do curso de medicina pelo Centro universitário christus- UNICHRISTUS  
Endereço: instituição  
E-mail: matheusc.vasconcelos@hotmail.com

**Gersilene Valente de Oliveira**

Doutora em Farmacologia- Universidade Federal do Ceará

**RESUMO**

A vitamina D engloba um grupo de pró-hormônios lipossolúveis que pode ser obtido pelo corpo através da pele em exposição à luz solar e através intestinal com a absorção de fontes alimentares e suplementos. A diminuição do receptor da vitamina D no cérebro implica em alteração da função neste órgão, no entanto, apesar de um crescente corpo de evidências de que a vitamina D está envolvida no funcionamento do cérebro de mamíferos, tem havido uma falta de evidência direta sobre o seu papel no cérebro humano. O objetivo deste trabalho foi estudar os efeitos da colecalciferol (vitamina D) no sistema nervoso central em modelos experimentais. Para a elaboração do presente estudo, realizou-se uma pesquisa do tipo qualitativa, descritiva voltada para a revisão bibliográfica. Para tanto, foram utilizados fontes advindas de periódicos indexados na base de dados Scielo, Bireme, PubMed e Revistas Eletrônicas. A consulta por meios físicos ocorreu por meio do acesso ao acervo da biblioteca da Sede Parque Ecológico, do Centro Universitário Christus-UNICHRISTUS, em Fortaleza-CE. O período de realização da pesquisa por revisão bibliográfica ocorreu em junho 2017 à agosto 2018. Os dados foram revisados mediante a técnica de revisão bibliográfica. Os resultados de muitas investigações científicas indicam fortemente que as disfunções cerebrais estão associadas com insuficiência ou diminuição de receptores da vitamina D3, corroborando com as Alterações do sistema nervoso central ou doenças neurodegenerativas. Estudos experimentais foi constatado que a deficiência de vit D foi associada com maior diminuição de volume cerebral e maior níveis de inflamação crônica no SNC, que predis põem a doenças neurológicas. A insuficiência de vitamina D3 foi associada com o desenvolvimento da doença de neurodegenerativas. De acordo com o levantamento bibliográfico exposto neste trabalho, constatou-se que as disfunções cerebrais estão associadas com a atenuação de receptores da vitamina D, pois a importância do colecalciferol como um fator neuroprotetor, visto que a forma ativa da vitamina D3, 1,25(OH)2D3 demonstrou ter efeitos imunomoduladores e pode reduzir a expressão de citocinas pró-inflamatórias. No entanto, a cascata para neurotransmissores da vitamina D não esteja bem esclarecida, necessitando de novos estudos

**Palavras-Chave:** Vitamina D. Sistema Nervoso Central. Modelo experimental

**ABSTRACT**

Vitamin D encompasses a group of liposoluble prohormones that can be obtained by the body through the skin in exposure to sunlight and through intestinal absorption of food sources and supplements. Decreased vitamin D receptor in the brain implies alteration of function in this organ, however, despite a growing body of evidence that vitamin D is involved in the functioning of the mammalian brain, there has been a lack of direct evidence on the its role in the human brain. The aim of this study was to study the effects of cholecalciferol (vitamin D) on the central nervous system in experimental models. For the preparation of the present study, a qualitative, descriptive research was carried out in order to review the literature. For this purpose, sources from periodicals indexed in the Scielo, Bireme, PubMed and Electronic Magazines database were used. The consultation through physical means occurred through access to the collection of the library of head office Parque Ecológico, Christus - UNICHRISTUS University Center, in Fortaleza-CE. The period of the research by bibliographic revision occurred in June 2017 to August 2018. The data were reviewed using the bibliographic review technique. The results of

many scientific investigations strongly indicate that brain dysfunctions are associated with vitamin D3 receptor deficiency or impairment, corroborating with central nervous system disorders or neurodegenerative diseases. Experimental studies showed that Vit D deficiency was associated with a greater decrease in brain volume and higher levels of chronic inflammation in the CNS, predisposing to neurological diseases. Vitamin D3 insufficiency was associated with the development of neurodegenerative disease. According to the literature review exposed in this study, it was found that brain dysfunctions are associated with the attenuation of vitamin D receptors, because the importance of cholecalciferol as a neuroprotective factor, since the active form of vitamin D3, 1,25 (OH) 2D3 has been shown to have immunomodulatory effects and may reduce the expression of proinflammatory cytokines. However, the cascade for vitamin D neurotransmitters is not well understood, requiring further studies.

**Keywords:** Vitamin D. Central Nervous System. Experimental model

## 1 INTRODUÇÃO

A vitamina D engloba um grupo de pró-hormônios lipossolúveis que pode ser obtido pelo corpo através da pele em exposição à luz solar e através intestinal com a absorção de fontes alimentares e suplementos.(BIKLE, 2014) Evidências da presença do receptor da vitamina D no cérebro implica que esta vitamina pode ter alguma função neste órgão, no entanto, apesar de um crescente corpo de evidências de que a vitamina D está envolvida no funcionamento do cérebro de mamíferos, tem havido uma falta de evidência direta sobre o seu papel no cérebro humano. ( PIWOWAR, 2015)

A vitamina D3 é produzida na pele a partir do 7-deidrocolesterol sob a influência da luz UV. A vitamina D2 (ergocalciferol) é derivada do esterol ergosterol vegetal.(BIKLE, 2014) A vitamina D é metabolizada primeiro em 25 hidroxivitamina D (25OHD), depois na forma hormonal 1,25-di-hidroxivitamina D (1,25 (OH) 2D). O CYP2R1 é a 25-hidroxilase mais importante; CYP27B1 é a 1-hidroxilase chave. Tanto o 25OHD quanto o 1,25 (OH) 2D são catabolizados pelo CYP24A1. 1,25 (OH) 2 D é o ligando para o receptor da vitamina D (VDR), um fator de transcrição, ligando-se a locais no DNA elementos de resposta da vitamina D (VDREs). (BIKLE, 2014; GARCION et al., 2002) Existem milhares desses sites regulatórios centenas de genes de uma forma específica de célula. A transcrição regulada por VDR depende de comodulators, cujo perfil é também específico de célula. Os análogos de 1,25 (OH) 2 D estão sendo desenvolvido para direcionar doenças específicas com efeitos colaterais mínimos. (EYLES, D. et al., 2014; GARCION et al., 2002)

A vitamina D é única entre as vitaminas que funciona como um hormônio, e pode ser sintetizada na pele a partir da exposição à luz solar. (ANDRADE et al., 2015; BIKLE,

2014) Existem duas formas principais desta vitamina: a vitamina D2 (ergocalciferol, de origem vegetal) e vitamina D3 (colecalfiferol, que pode ser sintetizado na pele através da radiação ultravioleta – fonte principal – ou ingerido através da dieta – fonte secundária).(FELDMAN et al., 2017) Ambas são biologicamente inertes, sendo convertidas para a sua forma ativa através de duas reações de hidroxilação enzimática: primeiro no fígado, formando a 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], pela 25-hidroxilase, e em segundo lugar no rim, mediada pela 1 $\alpha$ -hidroxilase, produzindo a 1,25-dihidroxivitamina D [1,25(OH)2D] ou calcitriol, a forma biologicamente ativa da vitamina D. (BIKLE, 2014; GARCION et al., 2002)

Para além dos efeitos há muito conhecidos na regulação do metabolismo fosfocálcico, outras funções têm sido atribuídas à vitamina D.(GARCION et al., 2002) Este fato é explicado pela presença de receptores de vitamina D (VDR) e de enzimas necessárias à sua conversão numa grande diversidade de células. O VDR pertence à superfamília dos receptores nucleares.(EYLES, D. et al., 2014; GARCION et al., 2002) No núcleo, o VDR forma complexos que podem reprimir ou ativar um grande número de genes.(CUI et al., 2015; MANN et al., 2015) Os genes que codificam as enzimas envolvidas no metabolismo desta hormona também são expressos em células do cérebro, assim como o receptor nuclear, VDR, para 1,25- (OH) 2 D 3 tem sido localizada nos neurónios e células gliais, e também estão localizados no córtex motor primário, que é uma região responsável por controlar o movimento.(EYLES, D. et al., 2014; EYLES, D. W. et al., 2005) O sistema nervoso central (SNC) tem ainda a capacidade para ativar a forma biologicamente activa da vitamina D (1,25 biologicamente activa da vitamina D (1,25 [ di-hidroxivitamina D]).(BIKLE, 2014)

Os efeitos biológicos relatados de 1,25- (OH) 2 D 3 no sistema nervoso incluem a biossíntese de fatores neurotróficos e, pelo menos, uma enzima envolvida na síntese de neurotransmissores.(FELDMAN et al., 2017; GARCION et al., 2002) 1,25- (OH) 2 D 3 também podem inibir a síntese de óxido nítrico sintase indutível e aumentar os níveis de glutathiona, o que sugere um papel para a hormona em vias de desintoxicação cérebro.(CUI et al., 2015) Além disso, feitos neuroprotectores e imunomoduladoras desta hormona têm sido descritos em diversos modelos experimentais, que indica o valor de potencial 1,25- (OH) 2 D 3 análogos farmacológicos em doenças neurodegenerativas e neuroimunes. (CUI et al., 2015; EYLES, D. et al., 2014; GARCION et al., 2002). Ainda, o 1,25- (OH) 2 D 3 induz a morte de células de glioma, fazendo com que a hormona de interesse potencial no tratamento de tumores cerebrais.(SONALI et al., 2016).

Portanto, o objetivo fundamental deste trabalho foi realizar uma Revisão Bibliográfica acerca da ação da vitamina D no Sistema Nervoso Central em modelos experimentais, assim contribuir para ampliação do conhecimento baseado em evidências científicas, tendo em vista que o tema é relevante, novo e, portanto, requer mais discussões para nortear adequadamente tomadas de decisões por parte dos profissionais de saúde.

## **2 METODOLOGIA**

Para a elaboração do presente estudo, realizou-se uma pesquisa do tipo qualitativa, descritiva voltada para a revisão bibliográfica. Para tanto, foram utilizadas fontes advindas de periódicos indexados na base de dados Scielo, Bireme, PubMed e Revistas Eletrônicas. A consulta por meios físicos ocorreu por meio do acesso ao acervo da biblioteca da Sede Parque Ecológico, do Centro Universitário Christus-UNICHRISTUS, em Fortaleza-CE. O período de realização da pesquisa por revisão bibliográfica ocorreu em junho 2017 a agosto 2018.

Com relação à pesquisa, de modo geral, foram utilizadas palavras-chave como vitamina D; sistema nervoso central; modelo experimental. Os dados foram revisados mediante a técnica de revisão bibliográfica.

## **3 DISCUSSÃO**

A vitamina D é ativada ao se ligar aos receptores da vitamina D (VDR) presentes em diversas partes do corpo, principalmente no SNC, onde desempenha funções, como regulação da excitotoxicidade neuronal mediada por cálcio, redução do estresse oxidativo, produção de neurotransmissores e fatores neurotróficos. Diversos estudos indicam a importância do colecalciferol como um fator neuroprotetor, visto que a forma ativa da vitamina D3, 1,25(OH)2D3 demonstrou ter efeitos imunomoduladores (HAYES et al., 2015) e pode reduzir a expressão de citocinas pró-inflamatórias (CHOI et al., 2011).

Há fortes indícios que as disfunções cerebrais e as modificações carcinogênicas estão associadas à insuficiência de vitamina D3 ou às disfunções de seus receptores. Existem muitas possibilidades de função reguladora da vitamina D3 em processos moleculares patológicos envolvidos na carcinogênese, distúrbios do sistema nervoso central ou outras doenças. As vias metabólicas mais importantes que ligam a vitamina D3 à carcinogênese e às doenças neurodegenerativas são proliferação, diferenciação,

apoptose, mutagênese e distúrbios oxidativos.(HUANG, 2015) Pin1, Cdk5, DYRK1A, p53, PKR, família p53, PARP1 e PHT são indicados como o principal potencial pontos-alvo para as interações da vitamina D3, levando ao desenvolvimento de uma abordagem terapêutica futura para estados clínicos tão distantes como o câncer e a doença neurodegenerativa.(KUBIS, 2015) Tanto em animais quanto em humanos, a vitamina D3 serve como um modulador decisivo dos efeitos anticálcicos, neuroimunomodulação e neuroproteção, interação com neurotransmissores e hormônios, regulação de comportamentos, envelhecimento cerebral e alguns outros processos cerebrais menos explorados.(KUBIS, 2015; HUANG, 2015)

Os resultados de muitas investigações científicas indicam fortemente que as disfunções cerebrais estão associadas com insuficiência ou diminuição de receptores da vitamina D3, corroborando com as Alterações do sistema nervoso central ou doenças neurodegenerativas (KUBIS, A.M, PIWOWAR A, 2015)

Estudos experimentais foi constatado que a deficiência de vit D foi associada com maior diminuição de volume cerebral e maior níveis de inflamação crônica no SNC, que predispoem a doenças neurológicas. A insuficiência de vitamina D3 foi associada com o desenvolvimento da doença de Parkinson (EVATT et al.,2011), com a doença de Alzheimer (EVATT et al., 2008; OUDSHOORN et al., 2008), Esclerose Múltipla e Epilepsia.

Essa neuroproteção à inflamação pode esta relacionada aos efeitos da 1,25 (OH) 2 D 3 atenuando a neuroinflamação induzida por LPS por inibição das vias de sinalização p38, ERK, JNK e MAPK em culturas de neurónios-glia. Sugerindo que a 1,25 (OH) 2 D 3 pode ser uma abordagem inovadora para melhorar a neuroinflamação resultante de várias lesões neuronais.(KUBIS, 2015)

Um mecanismo provável através do qual a vitamina D confere neuroproteção indiretamente, é através das suas propriedades Imunomoduladoras, a vitamina D é conhecida por modular a inflamação, diminuindo a produção de citocinas pró-inflamatória e aumentar a produção de citocinas anti-inflamatórias (MCCANN e AMES de 2008). Em particular, a interleucina-6 (IL-6), que é elevado em doentes com esquizofrenia (MILLER et al., 2011), Tem também uma associação negativa com o volume do hipocampo (KALMADY et al., 2014). Hipovitaminose D pode estimular o dano mediada por IL-6 para o hipocampo (SAMUELSSON et al., 2006), resultando assim em perda de volume, uma parte do cérebro relacionada á esquizofrenia.

Linhas diferentes de provas têm implicado a vitamina D na patogênese da esquizofrenia, fatores que interferem a absorção ou produção de vitamina D como latitude, migração e determinadas estações do ano, durante os primeiros meses de vida, com o posterior surgimento de esquizofrenia em uma taxa muito maior que em condições normais, podendo chegar a três vezes maior o risco. O mecanismo biológico está provavelmente relacionado a VIT D ação sobre a regulação da em processos imunológicos inflamatória e, conseqüentemente, afetar a manifestação de sintomas clínicos e a resposta ao tratamento de esquizofrenia. (CHIANG, 2016).

A deficiência de vitamina D pode conduzir à disfunção do hipocampo - uma região do cérebro que em hipótese está criticamente envolvido na esquizofrenia. Vários estudos têm demonstrado uma diminuição nas concentrações de neurotrofinas em pacientes com esquizofrenia e a sua associação com a psicopatologia (BUCKLEY et al., 2007 ; KALMADY et al., 2013 ).

Além disso, baixos níveis de neurotrofinas, tais como BDNF têm sido associados com a redução no volume do hipocampo na esquizofrenia (ERICKSON et ai., 2010). A vitamina D é conhecida por regular positivamente muitas destas neurotrofinas através do aumento da expressão do gene (Wion et ai., 1991 et ai) Além disso, estudos em animais também demonstraram a capacidade de vitamina D para retardar a degradação do hipocampo, que confere neuroproteção geral(LANDFIELD AND CADWALLADER-NEAL,1998). a vitamina D pode transmitir neuroproteção para hipocampo e outras estruturas do cérebro ao induzir células da linhagem glial derivado neurotrófico derivado (GDNF) e, conseqüentemente, reduzindo o dano oxidativo causado por espécies de oxigênio reativas ( WANG et al., 2001).

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

De acordo com o levantamento bibliográfico exposto neste trabalho, constatou-se que as disfunções cerebrais estão associadas com a atenuação de receptores da vitamina D, pois a importância do colecalciferol como um fator neuroprotetor, visto que a forma ativa da vitamina D3, 1,25(OH)2D3 demonstrou ter efeitos imunomoduladores. No entanto, a cascata para neurotransmissores da vitamina D não esteja bem esclarecida, necessitando de novos estudos.

**REFERENCIAS**

ANDRADE, P. C. D. O. et al. Alimentação, fotoexposição e suplementação: influência nos níveis séricos de vitamina D. 2015.

BIKLE, D. D. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. **Chemistry & biology**, v. 21, n. 3, p. 319-329, 2014.

CUI, X. et al. Vitamin D and the brain: key questions for future research. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**, v. 148, p. 305-309, 2015.

CHIANG, Mathew; NATARAJAN, Radhika; FAN, Xiaoduo. Vitamin D in schizophrenia: a clinical review. **Evid Based Ment Health**, v. 19, n. 1, p. 6-9, 2016.

DELUCA, G. C. et al. the role of vitamin D in nervous system health and disease. **Neuropathology and applied neurobiology**, v. 39, n. 5, p. 458-484, 2013.

EYLES, D. et al. Intracellular distribution of the vitamin D receptor in the brain: comparison with classic target tissues and redistribution with development. **Neuroscience**, v. 268, p. 1-9, 2014.

EYLES, D. W. et al. Distribution of the vitamin D receptor and  $1\alpha$ -hydroxylase in human brain. **Journal of chemical neuroanatomy**, v. 29, n. 1, p. 21-30, 2005.

EVATT, Marian L. et al. Alta prevalência de hipovitaminose D em pacientes com doença de Parkinson precoce **Arquivos de neurologia** , v. 68, n. 3, p. 314-319, 2011.

ERICKSON, Kirk I. et al. Brain-derived neurotrophic factor is associated with age-related decline in hippocampal volume. **Journal of Neuroscience**, v. 30, n. 15, p. 5368-5375, 2010.

FELDMAN, D. et al. Genetic disorders of vitamin D synthesis and action. In: (Ed.). **Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease (Second Edition)**: Elsevier, 2017. p.735-759.



GARCION, E. et al. New clues about vitamin D functions in the nervous system. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 13, n. 3, p. 100-105, 2002.

HUANG, Ya-Ni et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> attenuates endotoxin-induced production of inflammatory mediators by inhibiting MAPK activation in primary cortical neuron-glia cultures. **Journal of neuroinflammation**, v. 12, n. 1, p. 147, 2015.

APA

KUBIS, A.M, PIWOWAR A. The new insight on the regulatory role of the vitamin D<sub>3</sub> in metabolic pathways characteristic for cancerogenesis and neurodegenerative diseases Elsevier B.V. All rights reserved.2015

KUBIS, A. M.; PIWOWAR, A. The new insight on the regulatory role of the vitamin D<sub>3</sub> in metabolic pathways characteristic for cancerogenesis and neurodegenerative diseases. **Ageing research reviews**, v. 24, p. 126-137, 2015.

LANDFIELD, Philip W.; CADWALLADER-NEAL, Lisa. Long-term treatment with calcitriol (1, 25 (OH)<sub>2</sub> vit D<sub>3</sub>) retards a biomarker of hippocampal aging in rats. **Neurobiology of aging**, v. 19, n. 5, p. 469-477, 1998.

MANN, M. C. et al. Vitamin D, the autonomic nervous system, and cardiovascular risk. **Physiological Reports**, v. 3, n. 4, 2015.

OUDSHOORN, Christian et al. Higher serum vitamin D<sub>3</sub> levels are associated with better cognitive test performance in patients with Alzheimer's disease. **Dementia and geriatric cognitive disorders**, v. 25, n. 6, p. 539-543, 2008.

SHIVAKUMAR, Venkataram et al. Serum vitamin D and hippocampal gray matter volume in schizophrenia. **Psychiatry Research: Neuroimaging**, v. 233, n. 2, p. 175-179, 2015.

## **Brazilian Journal of health Review**

SONALI et al. Transferrin receptor-targeted vitamin E TPGS micelles for brain cancer therapy: preparation, characterization and brain distribution in rats. **Drug delivery**, v. 23, n. 5, p. 1788-1798, 2016.

VALIPOUR, Ghazaleh; SANEI, Parvane; ESMAILLZADEH, Ahmad. Serum vitamin D levels in relation to schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 99, n. 10, p. 3863-3872, 2014.

WANG, Jia-Yi et al. Vitamin D3 attenuates 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity in rats. **Brain research**, v. 904, n. 1, p. 67-75, 2001.