EFEITO DA VITAMINA D (1,25 $(OH)_2$ VITAMINA D_3) NA RESPOSTA INFLAMATÓRIA EXPERIMENTAL AGUDA

Vinicius Luís de Freitas Souza (PIBIC/CNPq/FA/UEM), Jessica Faggion Pinheiro de Oliveira, Ciomar Aparecida Bersani-Amado, Silvana Martins Caparroz-Assef (Orientadora), e-mail: smcassef@gmail.com.

Universidade Estadual de Maringá / Centro de Ciências da Saúde / Departamento de Farmacologia e Terapêutica - Maringá-PR.

Ciência Biológicas/Farmacologia/Farmacologia Bioquímica e Molecular

Palavras-chave: colecalciferol, processo inflamatório, vitamina D.

Resumo

Estudos têm demonstrado que a função da vitamina D vai além do metabolismo do cálcio e da formação óssea mostrando importante participação em doenças crônicas. Aproximadamente um bilhão de pessoas apresenta insuficiência/deficiência de vitamina D, e tal condição parece estar relacionada às doenças inflamatórias. Porém, até o presente momento o mecanismo pelo qual a vitamina D atua no processo inflamatório não é totalmente esclarecido. O objetivo deste trabalho foi avaliar o efeito da vitamina D na resposta inflamatória experimental aguda. O modelo experimental empregado foi o edema de pata induzido por carragenina, utilizando ratos machos da linhagem Wistar. O tratamento com vitamina D (1 mg/kg) foi realizado em dose única ou suplementado diariamente por 7 dias. O edema de pata foi avaliado 1, 2 e 4 horas após a injeção do agente flogístico por pletismografia e os resultados expressos em média ± erro padrão da média. A injeção de carragenina aumentou o volume da pata na 1ª, 2ª e 4ª hora (22,67±1,67; 40,87±3,30; 59,33±3,50). O tratamento com vitamina D em dose única (23,86±2,28; 44,43±2,27; 55,86±4,51) e na suplementação por 7 dias (18,50±1,22; 38,83±2,53; 55,83±2,25) não modificou significativamente a evolução do processo inflamatório nos períodos avaliados. Uma provável hipótese para a ausência de resposta neste modelo experimental pode ser o curto período de administração/suplementação da vitamina D, sendo assim novos experimentos estão em andamento, nos quais foram ampliados os períodos de suplementação de vitamina D com o objetivo de dar continuidade à

investigação do seu potencial anti-inflamatório no processo inflamatório agudo.

Introdução

A vitamina D é um hormônio esteróide tradicionalmente conhecido por atuar na regulação da homeostase do cálcio, formação e reabsorção óssea. Entretanto, vários estudos têm mostrado que o papel da vitamina D vai muito além, sugerindo uma variedade de funções fisiológicas à mesma, como por exemplo, modulação do sistema imune e do processo inflamatório através da regulação na produção de citocinas e inibição da proliferação de células pró-inflamatórias (Yin, 2014).

A insuficiência ou deficiência de vitamina D tem sido amplamente descrita na população em geral, acometendo aproximadamente um bilhão de pessoas. Tal deficiência tem sido associada à prevalência de várias doenças relacionadas ao processo inflamatório, como por exemplo, diabetes mellitus insulino-dependente, esclerose múltipla, doença inflamatória intestinal, lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatóide, sugerindo que a vitamina D pode ser um fator extrínseco capaz de afetar a prevalência destas doenças (Cantorna, 2000).

A principal fonte de vitamina D é representada pela formação endógena nos tecidos cutâneos após a exposição à radiação ultravioleta B a qual ativa uma cascata de reações capazes de transformar o precursor da vitamina D, 7-deidrocolesterol, na sua forma ativa o 1,25 $(OH)_2$ D_3. Uma fonte alternativa e menos eficaz é a dieta, responsável por apenas 20% das necessidades corporais, mas que assume um papel de maior importância em idosos, pessoas institucionalizadas e habitantes de climas temperados.

O processo inflamatório é um mecanismo dinâmico de defesa do organismo contra agentes agressores e tem dentre as alternativas terapêuticas para o alívio dos sinais e sintomas da resposta inflamatória os anti-inflamatórios cujos efeitos podem não modificar satisfatoriamente o processo patológico e causar efeitos adversos limitam o uso. Assim, alternativas terapêuticas aos medicamentos classicamente utilizados e disponíveis no mercado farmacêutico merecem atenção no tratamento das doenças inflamatórias. Portanto, o objetivo deste trabalho foi avaliar o papel da vitamina D na resposta inflamatória experimental aguda.

Materiais e métodos

1. Animais

Foram utilizados ratos machos da linhagem Wistar (180-220 g), mantidos sobe temperatura controlada e em ciclo claro/escuro de 12 horas, com água e ração *ad libitum* (CEUA/UEM nº 9504220615).

2. Tratamento dos animais

O tratamento dos animais foi realizado por via oral (1 mg/kg) em dose única de vitamina D ou suplementado por 7 dias previamente à indução do edema de pata por carragenina. Os animais controle receberam volume equivalente de veículo (suspensão de carboximetilcelulose 0,5% + azeite de oliva 9%).

3. Avaliação da Resposta Inflamatória Aguda

Para avaliação do processo inflamatório agudo foi utilizado o modelo experimental do edema de, no qual os animais receberam uma injeção intraplantar de 100 µL de solução de carragenina (200 µg/pata), dissolvida em salina 0.9% na pata posterior esquerda, e o mesmo volume de salina na pata posterior direita. O volume de ambas as patas foi determinado nos períodos de 1, 2 e 4 horas após a injeção do agente flogístico, com o auxílio de um pletismógrafo (Winter *et al*., 1962).

4. Análise estatística

Os resultados foram expressos como média ± erro padrão da média (E.P.M.) e submetidos à análise de variância (ANOVA), seguida pelo teste de Tukey, considerando $p < 0,05$ como nível de significância.

Resultados e Discussão

O edema de pata induzido por carragenina é um modelo clássico para avaliação do edema e hiperalgesia, muito utilizado para testar a eficácia de drogas anti-inflamatórias e avaliar o papel de mediadores envolvidos em desordens vasculares associadas à inflamação aguda, tendo histamina, bradicinina, prostaglandinas e citocinas como mediadores principalmente envolvidos.

A injeção de carragenina nos animais induziu um aumentou significativo no volume da pata na 1ª, 2ª e 4ª horas (22,67±1,67; 40,87±3,30; 59,33±3,50) quando comparado aos animais normais. A vitamina D administrada em dose única (23,86±2,28; 44,43±2,27; 55,86±4,51) ou através da suplementação diária por 7 dias (18,50±1,22; 38,83±2,53; 55,83±2,25) não modificou significativamente a evolução do edema de pata nos períodos avaliados. A suplementação também não alterou a evolução do peso corporal e o hematológico dos animais. Provavelmente, a ausência de resultados positivos no controle do processo inflamatório agudo pela vitamina D esteja relacionada ao curto período de administração da mesma (dose única ou suplementação por 7 dias). Sendo assim, com o objetivo de dar continuidade à investigação do potencial anti-inflamatório deste hormônio sobre a evolução do processo inflamatório agudo estão sendo realizados experimentos ampliando o tempo de suplementação, os quais tem se mostrado promissores.

Conclusões

A vitamina D administrada em dose única ou suplementada diariamente por 7 dias não mostrou ser alternativa terapêutica para o controle da evolução do edema de pata induzido por carragenina, podendo estes resultados estarem relacionados ao curto período de administração da mesma.

Agradecimentos

Ao CNPq - Fundação Araucária - UEM pelo apoio financeiro.

Referências

YIN, Kai; AGRAWAL, Devendra K. Vitamin D and inflammatory diseases. **Journal Inflammation of Research**, v. 7, p. 69-87, 2014.

WINTER, Charles A.; RISLEY, Edwin A.; NUSS, George W. Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for antiinflammatory drugs. **Experimental Biology and Medicine**, v. 111, n. 3, p. 544-547, 1962.

CANTORNA, Margheritia T. Vitamin D and autoimmunity: is vitamin D status an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence? **Proceedings of the society for Experimental Biology and Medicine**, v. 223, n. 3, p. 230-233, 2000.