

Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública

Vitamina D e Esclerose Múltipla

Luíza Ferrari Andrade de Pádua
Maria Luiza Nascimento Ferraz Luz

Trabalho apresentado à disciplina Trabalho de
Conclusão Curso II – 0060029, como requisito
parcial para a graduação no Curso de Nutrição

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Macedo Rogero

São Paulo
2020

Vitamina D e Esclerose Múltipla

Luíza Ferrari Andrade de Pádua

Maria Luiza Nascimento Ferraz Luz

Trabalho apresentado à disciplina Trabalho de Conclusão Curso II – 0060029, como requisito parcial para a graduação no Curso de Nutrição

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Macedo Rogero



São Paulo

2020

AGRADECIMENTOS

Agradecemos primeiramente aos nossos familiares, principalmente aos nossos pais, e irmãos que sempre nos apoiaram nessa jornada acadêmica.

Ao nosso orientador, Marcelo, que com sua paciência e sabedoria nos guiou incansavelmente até chegarmos à conclusão de nosso trabalho final de graduação.

Não poderíamos deixar de agradecer também a todos os nossos professores da graduação, que nos mostraram os diversos caminhos que um profissional da nutrição pode trilhar para a sua missão.

Por fim, mas não menos importante, queremos agradecer ao despertar espiritual que a nutrição nos mostrou. Foi muito especial desenvolver esse trabalho e estudar tão à fundo o papel da vitamina D, em relação direta com o sol. Taita Inti, Padre Sol, como é denominado em quechua (língua indígena dos Andes), demonstra o papel fundamental que o Sol representa nas antigas tradições. Ele é o grande pai, aquele que dá à vida e protege.

O final da graduação representa o final de uma etapa de vida maravilhosa, com muitas descobertas, conexões, transformações e amor. Somos gratas.

Pádua LFA de; Luz MLNF. Vitamina D e Esclerose múltipla: Relação da hipovitaminose e desenvolvimento da doença [Trabalho de Conclusão de Curso - Curso de Graduação em Nutrição]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública da USP; 2020

Resumo: Responsável pela regulação de diversos mecanismos imunológicos, o calciferol desempenha papel fundamental na resposta inflamatória, podendo ser obtido pela alimentação e, principalmente, através da exposição à luz solar. A esclerose múltipla é uma doença autoimune inflamatória, na qual linfócitos T atuam no sistema nervoso central, cujo fato causa degeneração e desmielinização progressiva. O presente trabalho busca avaliar a possível relação entre baixa concentração sérica de vitamina D e risco de desenvolvimento de esclerose múltipla, bem como o potencial papel da suplementação de calciferol na atenuação de sintomas relacionados à esclerose múltipla. Foi realizada uma pesquisa bibliográfica na base *PubMed*, *Scielo* e *Google Acadêmico* visando obter estudos relacionados aos assuntos supramencionados. Os estudos realizados até o momento evidenciam a necessidade de mais pesquisas e de ensaios clínicos para comprovação da relação entre vitamina D e esclerose múltipla.

Palavras-chave: vitamina D, esclerose múltipla, hipovitaminose D, inflamação, sistema imune.

Lista de siglas e acrônimos

APC - Célula Apresentadora de Antígeno
CAMP - Peptídeos Antimicrobianos de Catelicidina
CD - Célula Dendrítica
CDK - Quinase Dependente de Ciclina
CD-M - Célula Dendrítica Mielóide
CD-P - Célula Dendrítica Plasmocitóide
CD40, CD80, CD86 - Cluster de Diferenciação 40, 80, 86
CTLA-4 - Proteína Associada ao Linfócito T Citotóxico 4
COX-2 - Ciclooxigenase 2
DBP - Proteína Ligante de Vitamina D (*vitamin D binding protein*)
EDSS - Escala expandida do status de incapacidade (*Expanded Disability Status Scale*)
EM - Esclerose múltipla
EMRR- Esclerose Múltipla recorrente-remitente
IFN- γ - Interferon-gama
IL-1 β - Interleucina 1 Beta
IL-4 - Interleucina 4
IL-5 - Interleucina 5
IL-6 - Interleucina 6
IL-10 - Interleucina 10
IL-12 - Interleucina 12
IL-22 - Interleucina 22
IL-23 - Interleucina 23
LB - Linfócito B
LT - Linfócito T
LPS - Lipopolissacarídeo
MHC-II - Complexo Principal de Histocompatibilidade Classe II
NFkB - Fator Nuclear Kappa B
PCL- γ 1 - Fosfolipase C gama 1
PGE-2 - Prostaglandina E2
PTH - Paratormônio

SNC - Sistema nervoso central
SNP - Polimorfismo de Nucleotídeo Único
TCD4+ - Linfócito T com Cluster de Diferenciação 4 +
TGF- β 1 - Fator de Crescimento Transformador beta 1
Th1 - Linfócito T helper 1
Th2 - Linfócito T helper 2
Th17 - Linfócito T helper 17
TLR4 - Receptores do tipo Toll 4
TNF- α - Fatores de Necrose Tumoral Alfa
TRA - Taxa de recaída anual
Treg - Linfócito T regulatório
UVB - ultravioleta B
VDR - Receptor de Vitamina D
VDRE - Elemento Responsivo à Vitamina D
7-DHC - 7-deidrocolesterol
 β D-2 - Beta-defensina 2

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| LISTA DE SIGLAS..... | 5 |
| 1- INTRODUÇÃO... .. | 8 |
| 1.1 VITAMINA D... .. | 9 |
| 1.2 EFEITO DA VITAMINA D NAS CÉLULAS IMUNES..... | 12 |
| A. SISTEMA IMUNE INATO... .. | 13 |
| B. SISTEMA IMUNE ADAPTATIVO... .. | 15 |
| 1.3 ESCLEROSE MÚLTIPLA..... | 17 |
| 2- OBJETIVO..... | 19 |
| 3- MÉTODOS..... | 19 |
| 4- RESULTADOS E DISCUSSÃO..... | 19 |
| 4.1 SUPLEMENTAÇÃO..... | 23 |
| 6- CONCLUSÃO..... | 28 |
| 7- IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA NO CAMPO DE ATUAÇÃO... .. | 29 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS... .. | 30 |

1- INTRODUÇÃO

A vitamina D, também conhecida como calciferol, foi primeiramente caracterizada como uma vitamina e, posteriormente, como um pró-hormônio. Em humanos, é obtida por meio da alimentação, de suplementos dietéticos e, principalmente, é sintetizada pela pele através da exposição à luz solar (FÉLIZ, 2019). Existem diversas formas químicas da vitamina D, sendo as duas principais a vitamina D2 (ergocalciferol) e a D3 (colecalciferol). O ergocalciferol é sintetizado em leveduras e cogumelos expostos ao sol, enquanto o colecalciferol é sintetizado na pele após radiação ultravioleta, e também encontrado naturalmente em peixes que vivem em águas frias como salmão, cavala e arenque (GOLDBERG, 1986);(CASTRO, 2011).

A vitamina D atua na regulação do metabolismo ósseo, modulando a homeostase do cálcio junto com o paratormônio (PTH) (MAEDA, 2014). A descoberta do receptor de vitamina D (VDR) em diferentes tipos celulares, além das células ósseas e do intestino, evidenciou o amplo papel desse hormônio na fisiologia humana (ALVES, 2013). Evidências mostram a atuação da 1,25(OH)₂D na modulação de cerca de 3% do genoma humano, tendo participação na manutenção e controle da homeostase sistêmica, como o crescimento, diferenciação e apoptose celular, regulação do sistema cardiovascular, musculoesquelético e imunológico (CASTRO, 2011).

Segundo a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) (MAEDA, 2014), as fontes de vitamina D alimentares não são suficientes para que a concentração dessa vitamina seja adequada para todas as suas funções do organismo e, desse modo, o ideal é priorizar a exposição solar para garantir a produção cutânea, catalisada pelos raios UVB. A dose diária ideal recomendada (RDA) de vitamina D é de 15 µg/d (600 UI) para crianças e adultos, e de 20 µg/d (800 UI) para idosos (HOLICK, 2007). Estima-se que cerca de 1 bilhão de pessoas no mundo tenham baixa concentração sérica de 25-hidroxi vitamina D (HOLICK, 2007), caracterizando um quadro de hipovitaminose D. Em relação aos seus valores de referência, é considerado como adequado um valor sérico acima de 30 ng/mL, insuficiência valores entre 21-29 ng/mL e deficiência valores abaixo de 20 ng/mL (ALVES, 2013).

O efeito da vitamina D na imunocompetência engloba as respostas imunes inata e adquirida, o que as torna mais eficientes e tolerogênicas, respectivamente. Tal fato decorre do aumento da atividade antimicrobial e fagocítica da imunidade inata, e da atenuação da resposta inflamatória. Os mecanismos envolvidos nessa imunomodulação ocorrem por vias diretas e indiretas, e envolvem diminuição da apresentação de antígenos pelas células apresentadoras de antígenos (APC), diminuição da produção de citocinas pró-inflamatórias, atenuação da ativação das resposta de linfócitos T helper 1 (Th1) e T helper 17 (Th17), aumento da resposta T helper 2 (Th2) e modulação da resposta de linfócitos B (MARTENS, 2020); (BELLAN, 2020); (PRIETL, 2013).

Muitos estudos mostram uma clara associação entre a deficiência de vitamina D e a incidência de doenças autoimunes, como a esclerose múltipla (EM) (MARTENS, 2020); (PRIETL, 2013); (ANTICO, 2012). O nível de hipovitaminose que demonstra essa correlação ocorre com valores abaixo de 12 ng/mL (ou 30 nmol/L), que caracterizam deficiência grave (ANTICO, 2012).

A EM é uma doença autoimune caracterizada por uma inflamação mediada por linfócitos T no sistema nervoso central (PRIETL, 2013), causando degeneração e desmielinização. É uma das doenças neurológicas mais comuns, atingindo cerca de 2 milhões de pessoas no mundo (MUNGER, 2006), com prevalência maior em países do hemisfério norte, onde há baixa incidência de radiação UVB em grande parte do ano (HOLICK, 2007) .

A relação entre hipovitaminose D e EM tem sido analisada em muitos estudos, com a estimativa de que adequada concentração sérica desta vitamina poderiam contribuir para redução de risco de desenvolvimento dessa doença (ALVES, 2013); (BELLAN, 2020); (MUNGER, 2006); (KRAGT, 2009). No entanto, a hipótese de um tratamento baseado na suplementação de vitamina D ainda está sendo estudada, e apresenta resultados controversos, não havendo um consenso sobre sua validade e eficácia (MARTENS, 2020); (PRIETL, 2013); (ANTICO, 2012).

1.1 VITAMINA D

A vitamina D pode ser encontrada nos alimentos ou por meio de suplementação, mas é principalmente adquirida de forma endógena pela exposição à luz solar, com ação da radiação UVB na pele. A radiação estimula o

7-deidrocolesterol (7-DHC), precursor da vitamina D presente nas camadas mais profundas da pele, a se converter em coledalciferol (vitamina D3). Cerca de 80% da vitamina D é produzida na pele após exposição à radiação ultravioleta B (UVB), sendo a parcela restante, encontrada nos alimentos (BORST, 2011). A fonte dietética principal de vitamina D são peixes de água fria e profunda, como salmão e atum, que fornecem a vitamina em sua forma D3, como a obtida pela exposição solar em humanos. Fontes vegetais, como os fungos (cogumelos) apresentam ergosterol em sua membrana celular, e quando irradiados com raios UVB, fornecem a vitamina em sua forma D2, conhecida como ergocalciferol. Elas diferem-se por sua estrutura molecular, com o ergocalciferol apresentando um grupo metil a mais que o coledalciferol (BORST, 2011) As formas químicas da vitamina D estão descritas na figura 1.

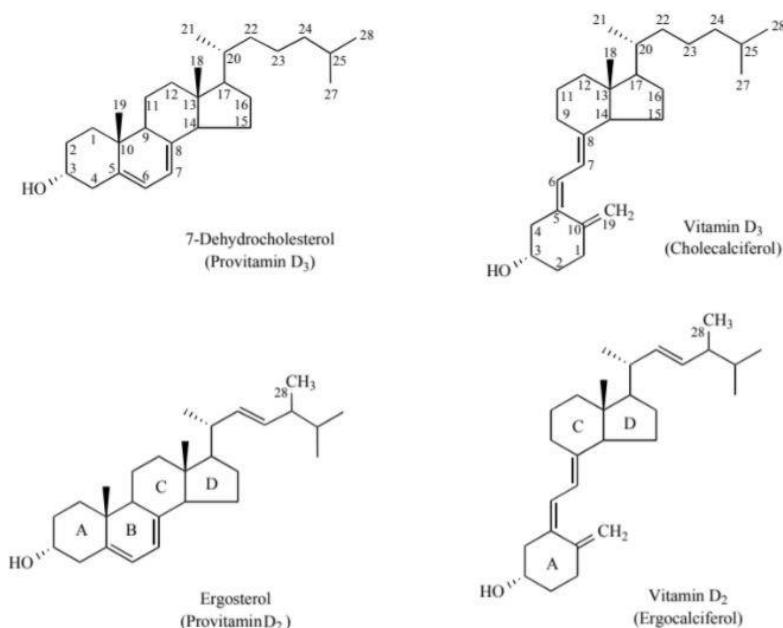


Figura 1. Estruturas moleculares da vitamina D2 e D3 e seus respectivos precursores. Fonte: Holick, M.

Quando a vitamina D é produzida na pele, as moléculas são transportadas no sangue por meio da glicoproteína DBP (proteína ligante de vitamina D). Quando proveniente da dieta, é absorvida pelo intestino delgado e, por ser lipofílica, é incorporada aos quilomícrons. Ambas as formas D2 e D3 têm como destino o fígado, onde ocorre a primeira hidroxilação. A enzima vitamina D 25-hidroxilase (CYP2R1, da superfamília do citocromo P450) é responsável pela conversão do

ergocalciferol e do colecalciferol em calcidiol [25(OH)D₂] e 25-hidroxivitamina D [25(OH)D₃], respectivamente (BORST, 2011).

A ativação da vitamina D ocorre por meio de sua segunda hidroxilação, pela enzima 1- α -hidroxilase (CYP27B1), que resulta no calcitriol [1,25(OH)₂D], forma ativa e responsável pelas ações da vitamina D no organismo. Apresenta meia-vida curta e, conseqüentemente, se encontra em menor quantidade no sistema.

A forma ativa da vitamina D exerce várias funções no organismo, sendo a mais conhecida aquela relacionada à manutenção das concentrações séricas de fósforo e cálcio, uma vez que estimula a absorção intestinal destes minerais. O paratormônio (PTH) é um hormônio proteico sintetizado pelas paratireoides e encontrado principalmente nos osteoblastos, e possui importante papel na manutenção da concentração sérica de cálcio. A ação do PTH ocorre por meio de um mecanismo de feedback negativo com a concentração de 25(OH)D, ou seja, quando essa está baixa, o PTH aumenta, sinalizando aumento da reabsorção renal de cálcio (GALVÃO, 2013). O PTH estimula diretamente a produção da 1- α -hidroxilase, bem como a hipofosfatemia (MOREIRA, 2004).

Sabe-se atualmente que grande parte das células do organismo possui receptores de vitamina D, e ainda possuem a capacidade de produção da 1,25(OH)₂D₃, tornando possível a regulação de uma variedade de genes que possuem importante papel no crescimento celular, modulação do sistema imune e saúde cardíaca (HOLICK, 2007).

Macrófagos, células dendríticas e linfócitos T e B são algumas das células que possuem o VDR e a CYP27B1, o que sugere que a vitamina D é capaz de contribuir fisiologicamente para a regulação autócrina e parácrina das respostas imunes inata e adquirida, além da endócrina — calcitriol advindo principalmente da produção a partir dos túbulos proximais renais (FÉLIZ, 2019); (MAEDA, 2014); (HOLICK, 2011). As reações de ativação da vitamina D na via principal (fígado e rim) e nas células imunes estão ilustradas na figura 2.

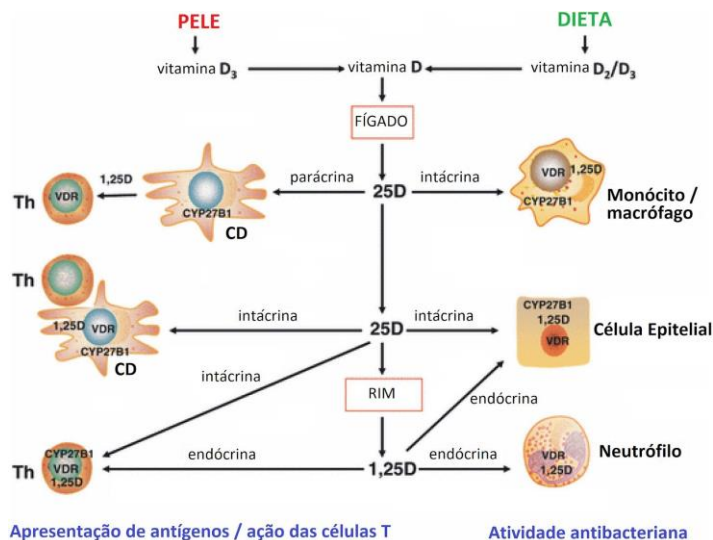


Figura 2. Reações de ativação da vitamina D e tipos de estímulo de suas diferentes formas químicas. Adaptada de Prietl B. (2013)

O complexo ativo do calcitriol junto ao seu receptor (VDR) é responsável pela regulação da expressão de diferentes genes. Estudos sugerem que a deficiência de vitamina D ocorre em todas as faixas etárias, em diferentes partes do mundo, se transformando em um gatilho ambiental relacionado com diversas doenças além do metabolismo ósseo, dentre elas, a autoimunidade, como a EM (MOREIRA, 2004); (BERNARDINO, 2016).

1.2 EFEITO DA VITAMINA D NAS CÉLULAS IMUNES

O calcitriol, após ser ativado pelas reações de hidroxilação que ocorrem no fígado e no rim (ou nas próprias células imunes), desencadeia diferentes efeitos nas células alvo. Os efeitos que ocorrem no sistema imune inato (em macrófagos e células dendríticas) e no adaptativo (em linfócitos T e B) estão ilustrados na figura 3.

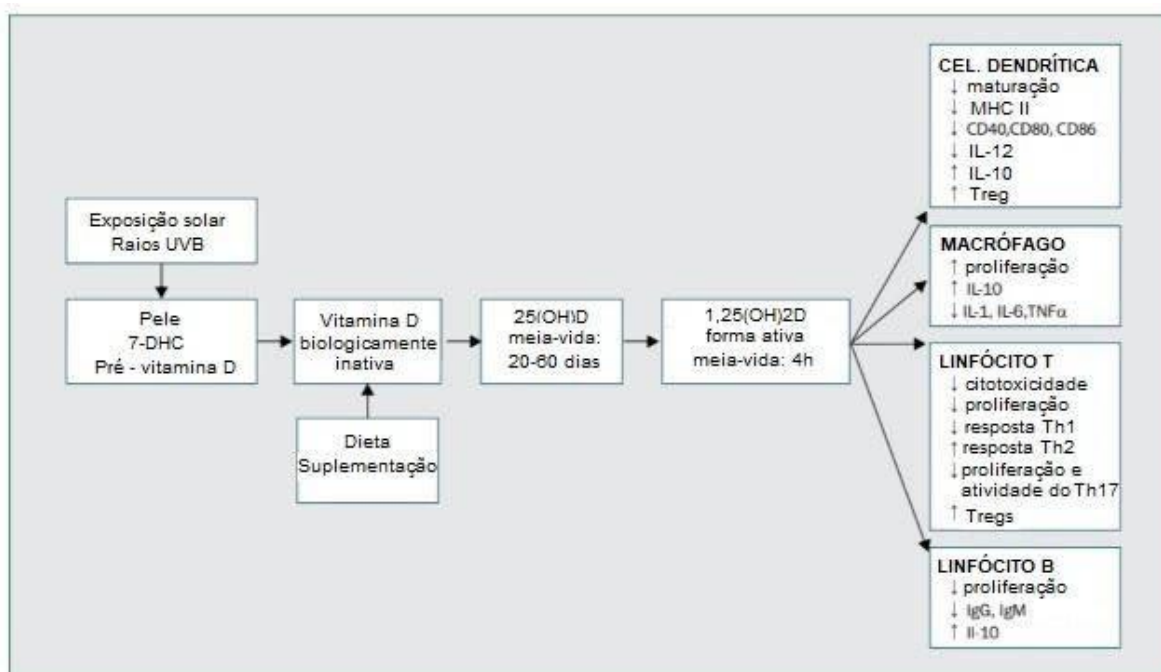


Figura 3. Efeitos da vitamina D ativada nas diferentes células imunes. Adaptada de Bartosik-Psujek et al. (2019)

A. Sistema Imune Inato

Monócitos e Macrófagos

A 1 α -hidroxilase, enzima codificada pelo gene CYP27B1, tem sua expressão nos macrófagos e monócitos induzida de maneira diferente daquela verificada nos rins, independente dos sinais homeostáticos de cálcio e PTH. Nessas células imunes, a expressão da enzima é regulada positivamente por meio de estímulos imunes inflamatórios como o interferon-gama (IFN- γ), o lipopolissacarídeo (LPS) e o receptor do tipo toll 4 (TLR4). Dessa forma, com a produção local da vitamina D ativa (calcitriol), existe um efeito intracrina, além do endócrino causado pelo calcitriol circulante (MARTENS, 2020).

Em monócitos e macrófagos, o calcitriol promove aumento da atividade fagocítica e antimicrobiana (KLEIJWEGT, 2010); (WANG, 2014); (XIE, 2017), bem como estimula o aumento da produção de peptídeos antimicrobianos como a beta-defensina 2 (β D-2) e a catelicidina (CAMP) (MARTENS, 2020); (BELLAN, 2020); (SASSI, 2018) por uma via direta, ativada pela heterodimerização do VDR com o receptor do retinóide X e sua ligação ao elemento responsivo à vitamina D

(VDRE) presentes na região promotora de genes que codificam esses peptídeos (genes DEFB e hCAP18, respectivamente) (WANG, 2004); (GOMBART, 2005).

Além disso, outro efeito direto do calcitriol sob esses tipos celulares é a ação anti-inflamatória, resultante da atenuação da produção de citocinas pró-inflamatórias como interleucina 1 beta (IL-1 β), interleucina 6 (IL-6) e fatores de necrose tumoral alfa (TNF- α) (MARTENS, 2020); (ZHANG, 2012). A segunda ação anti-inflamatória do calcitriol ocorre pela modulação da síntese de prostaglandinas E2 (PGE2), a qual decorre da atenuação da ativação da via de sinalização do fator de transcrição designado fator nuclear kappa B (NF κ B), o que culmina na redução da expressão gênica da ciclo-oxigenase 2 (COX-2) (MARTENS, 2020); (XIE, 2017).

Células Dendríticas

Apesar de modular diferentes tipos celulares do sistema imunológico, o principal alvo do calcitriol é a célula dendrítica (CD) (PENNA, 2007); (JEFFERY, 2009). As CD são diferenciadas em relação à sua origem e função em dois subtipos: CD mieloide (CD-M) e CD plasmocitoide (CD-P). Ambas agem na indução e regulação dos sistemas imune inato e adaptativo, e suas diferentes propriedades demonstram papéis complementares nessa ação. CD-M são as mais eficientes apresentadoras de antígenos aos linfócitos T, e essa ativação pode ser imunogênica ou tolerogênica dependendo dos estímulos a que são submetidas. Já as CD-P são naturalmente tolerogênicas, pois têm o papel de manter a tolerância imunológica periférica. Todos os efeitos imunorreguladores do calcitriol observados em CD dizem respeito apenas às CD-M, uma vez que a modulação não atinge as CD-P, deixando seu potencial tolerogênico sem modificações (PENNA, 2007). O calcitriol regula negativamente a ativação da via de sinalização do NF- κ B, cuja via é fundamental para a diferenciação e maturação da CD-M, e para o estímulo da resposta inflamatória (JEFFERY, 2009).

O calcitriol modula as CD em direção a um fenótipo mais imaturo e tolerogênico, com mudanças tanto em sua morfologia quanto em sua produção de citocinas, o que regula negativamente sua quimiotaxia e apresentação de antígenos (MARTENS, 2020); (PRIETL, 2013). As CD moduladas pelo calcitriol apresentam menor expressão de moléculas do complexo de histocompatibilidade principal de classe II (MHC II), de moléculas coestimulatórias (CD40, CD80, CD86) e das

citocinas interleucina 12 (IL-12) e 23 (IL-23), e aumento da produção de interleucina 10 (IL-10) (MARTENS, 2020); (PRIETL, 2013); (PENNA, 2007). Essas modificações caracterizam a tolerogênese das células dendríticas pois promovem a indução de células T regulatórias (Treg) ao invés de efectoras (Th) (MARTENS, 2020); (PRIETL, 2013); (JEFFERY, 2009).

B. Sistema Imune Adaptativo

Linfócitos T

Os linfócitos T podem ser influenciados pelo calcitriol de duas maneiras: direta e indireta. A forma indireta ocorre por meio das APC (células dendríticas, principalmente) imaturas que tiveram contato com calcitriol e apresentam menos antígenos. Já a forma direta ocorre pela ação do calcitriol nos linfócitos T por via endócrina (calcitriol sistêmico), autócrina (conversão da 25(OH)D na própria célula) ou parácrina (conversão que ocorre em células próximas - monócitos ou células dendríticas) (MARTENS, 2020); (PRIETL, 2013).

As células T CD4⁺ imaturas são influenciadas de diversas maneiras pela presença do calcitriol, desde a diferenciação e proliferação celular, até a modulação da produção de citocinas. Em contato com calcitriol, há uma redução na produção das citocinas associadas à resposta Th1 (IL-2, IFN- γ e TNF- α) e Th17 (IL-17, e IL-22), e aumento de citocinas associadas à resposta Th2 (IL-4 e IL-5) (MARTENS, 2020); (BELLAN, 2020); (PRIETL, 2013); (SLOKA, 2011), (COLIN, 2010). A polarização dos linfócitos T em direção à uma resposta anti-inflamatória causada pelo calcitriol é atribuída à sua predominância no estímulo da via GATA-3 (relacionada à produção de células Th2) (MARTENS, 2020), em comparação com as vias TBX21 e RORC (fatores de transcrição relacionados à produção de Th1 e Th17, respectivamente) (SLOKA, 2011).

Um outro efeito direto causado pelo calcitriol é a diferenciação das células T CD4⁺ em Tregs, células responsáveis pela manutenção da tolerância imunológica (FÉLIZ, 2019); (GOLDBERG, 1986); (CASTRO, 2011); (KLEIJWEGT, 2010). Isso ocorre pela via do FOXP3, com o VDR se ligando à essa região promotora desse gene, com intermédio das moléculas fosfolipase C gama 1 (PCL- γ 1) e fator de crescimento transformador beta 1 (TGF- β 1) (MARTENS, 2020). Esse processo de

diferenciação é acompanhado por altos níveis de CTLA-4 e indução de IL-10 (MARTENS, 2020); (BELLAN, 2020); (PRIETL, 2013); (JEFFERY, 2009). Tregs induzem a supressão das células T efectoras, e são componentes importantes da tolerância imunológica a antígenos próprios e externos. A supressão ocorre por sinalização negativa por meio do CTLA-4, quando este se liga à molécula CD80 da célula alvo. Assim, a expressão do marcador de superfície CTLA-4 é um dos principais mecanismos de ação de Treg. Outra forma de supressão ocorre com a liberação de IL-10, uma citocina produzida pelo Treg que inibe a ativação das APC e é antagonista do IFN- γ (MELO, 2009). A regulação positiva de ambas as moléculas pelo calcitriol demonstra sua ação de caráter tolerogênico.

Linfócitos B

Os linfócitos B sofrem efeitos diretos decorrentes da ação do calcitriol, o qual tem ação supressora sobre a proliferação e diferenciação dessas células (LEMIE, 1984). Essa supressão está associada com a indução de apoptose nos linfócitos B ativados e tem como resultado a redução de plasmócitos — células que sintetizam imunoglobulinas. Além disso, a produção de células B de memória também é inibida. A proliferação celular é inibida pela via do CDK, uma quinase que comanda a progressão do ciclo celular. O calcitriol em contato com o receptor VDR de linfócitos B regula positivamente a transcrição gênica do fator p27, uma ciclina inibitória do CDK (CHEN, 2007).

A citocina anti-inflamatória IL-10 é produzida nos linfócitos B ativados, sendo a presença do calcitriol (exógeno e/ou autócrino) o principal estímulo. Essa produção é derivada de dois mecanismos: indiretamente, pela modulação do influxo de cálcio e diretamente, ligação direta do VDR na região promotora do gene da IL-10. A proteína transmembrana TRPV6 é responsável pelo influxo de cálcio na célula após a despolarização. O calcitriol tem efeito estimulatório sobre essa proteína, causando modulação da sinalização cálcio-dependente para produção de IL-10 (HEINE, 2008).

Por fim, o calcitriol tem também um efeito nos linfócitos B em relação à sua função de célula apresentadora de antígenos para linfócitos T. Similarmente ao que ocorre em outras células APC, os linfócitos B estimulados pelo calcitriol apresentam diminuição das moléculas co-estimulatórias (principalmente a CD86), o que resulta

em ativação menos eficiente dos LT, diminuindo sua proliferação e produção de citocinas (DROZDENKO, 2014).

1.3 ESCLEROSE MÚLTIPLA

A Esclerose Múltipla é uma doença crônica e imuno-mediada do sistema nervoso central (SNC). É caracterizada por ser inflamatória e degenerativa, levando à destruição da mielina — processo chamado desmielinização —, sendo essa a doença desmielinizante mais comum. A bainha de mielina é uma capa lipídica que envolve parte dos axônios dos neurônios e é responsável pelo isolamento da fibra nervosa, garantindo rapidez e eficiência das informações transmitidas por eles através de impulsos nervosos. Quando comprometida, os impulsos que deveriam ser levados pelos neurônios são igualmente comprometidos. Ao ocorrer a desmielinização, uma lesão é formada, como uma espécie de cicatriz, e é nomeada de placa esclerótica. A EM tem origem autoimune, causada por um ataque inflamatório de linfócitos T, após algum gatilho (de origem diversa) estimular uma resposta exacerbada e multifocal (BERNARDINO, 2016); (MUNGER, 2006).

As alterações mais frequentes são no nervo óptico, medula espinhal, tronco encefálico, bem como regiões periventriculares. Os sintomas da EM podem variar a cada caso, citando-se: perda de visão ou embaçamento, visão dupla, formigamento em um lado do corpo ou membros superiores ou inferiores e falta de equilíbrio. Os sintomas são graduais, e se mostram constantes por algumas semanas ou meses, podendo ocorrer melhoras súbitas e espontâneas, sendo caracterizados assim por episódios (SANTOS, 2003). Ainda não existem estudos conclusivos a respeito das causas da EM, mas fatores como predisposição genética, bem como fatores ambientais podem estar associados ao aparecimento dos primeiros episódios da doença.

As placas escleróticas podem ser vistas por meio de ressonância magnética, método que tem se mostrado eficiente para diagnóstico da doença, bem como tomografia computadorizada. O diagnóstico pode ser realizado com precisão por meio de análise ampliada do sistema nervoso, com auxílio da pesquisa de bandas oligoclonais e imunoglobulinas no líquido cefalorraquídeo (SANTOS, 2003).

Estudos epidemiológicos mostram que EM é uma doença associada com fatores genéticos e geográficos-ambientais (SIMPSON, 2011). A maior prevalência

ocorre em países de alta latitude (com menor incidência de raios UVB), sendo países tropicais, como o Brasil, considerados com baixo índice. Acomete principalmente jovens adultos, sendo sua maior prevalência entre 20 e 40 anos, com maior susceptibilidade em mulheres e caucasianos (HOLICK, 2011).

Os fatores genéticos relacionados à susceptibilidade da EM são os SNP (polimorfismos de nucleotídeo único) do gene do VDR (receptor de vitamina D). Os principais SNP são nomeados BsmI, ApaI, TaqI e FokI. Uma metanálise de 30 estudos caso-controle revelou associação positiva entre os polimorfismos TaqI e BsmI e o risco de desenvolver a doença. O polimorfismo ApaI está associado a um menor risco, enquanto o FokI não apresentou nenhuma conclusão significativa (IMANI, 2019).

Populações com particularidades geográficas e climáticas de menor exposição solar, como os habitantes de países com alta latitude - para o norte ou para o sul -, possuem consequentemente menor concentração sérica de vitamina D. As consequências desse fato na saúde do indivíduo depende de diversos fatores comportamentais e culturais, como a dieta, o tabagismo e o nível de atividade física e de adiposidade (JAGANNATH, 2018).

Diversos estudos mostram que baixa concentração sérica de vitamina D está associada a um maior risco de desenvolver a EM (MUNGER, 2006); (NIELSEN, 2017). A existência de fatores não elucidados, no entanto, faz com que essa associação não tenha um mecanismo claro definido. Nesse sentido, ainda não foi evidenciado se a baixa concentração de vitamina D é a causa ou consequência do desenvolvimento da doença e dos distúrbios fisiológicos que ocorrem, ou se há outra relação. De acordo com o *Institute of Medicine*, a relação entre vitamina D e EM não é de natureza causal, mas sim, associativa (DEL VALLE, 2011). A doença pode ser desencadeada por diversos fatores da interação genética e ambiental, e uma concentração sérica adequada de vitamina D funciona como um fator protetor (JAGANNATH, 2018).

A vitamina D tem um extenso e importante papel no sistema imune, como discutido e aprofundado anteriormente. Em situações de baixa concentração de calcitriol, o sistema imunológico induz a diferenciação e o desenvolvimento de células T autorreativas direcionadas contra os tecidos do próprio corpo, e aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias, predispondo-o a um maior risco de desenvolver doenças autoimunes como a EM (CASTRO, 2011). A consideração da

vitamina D como um dos fatores protetores para a doença ocorre principalmente por sua ação supressora da resposta imune adaptativa. Os exatos mecanismos de proteção ainda são desconhecidos, mas evidências sugerem um efeito indireto por meio da regulação de linfócitos Treg, linfócitos B e células dendríticas, e da redução da síntese de citocinas pró-inflamatórias (MUNGER, 2006); (JAGANNATH, 2018).

Por essas razões, muitos estudos analisam a conduta nutricional na redução do risco e/ou tratamento para EM envolvendo a suplementação de vitamina D. Os diferentes tipos de intervenção e seus resultados controversos, no entanto, contribuem para a falta de um consenso em relação à eficácia desse tratamento.

2- OBJETIVOS

Esse trabalho tem como objetivo analisar a relação entre concentrações séricas de vitamina D e a esclerose múltipla por meio de revisão narrativa.

3- MÉTODOS

Realizou-se uma pesquisa na literatura científica, por meio das bases de dados Scielo, PubMed e Google Acadêmico. Foram utilizados critérios de aceite para artigos e estudos com humanos, no período de 20 anos (2000-2020), não se aplicando estudos datados anteriores ao ano 2000, nem estudos com animais ou ensaios *in vitro*. Os descritores utilizados foram: *vitamin D*; *multiple sclerosis*; *vitamin D and multiple sclerosis*.

4- RESULTADOS E DISCUSSÃO

A relação entre concentração sérica de vitamina D e EM vem sendo estudada sob diferentes ângulos, corroborando para o entendimento do papel que essa vitamina desempenha no período anterior e ao longo da doença. Como mencionado anteriormente, a EM possui diversos fatores de risco além da concentração de vitamina D (genética, características geográficas e ambientais, e hábitos como dieta e cigarro), os quais foram levados em consideração na construção desse estudo.

As tabelas a seguir apresenta estudos que tratam dessa relação, possibilitando uma visão geral sobre o que já foi concluído sobre o tema.

Quadro 1 - Estudos da relação entre latitude, exposição solar e EM

| Tipo de estudo | nº participantes | Nível sérico 25(OH)D | Conclusão | Referência |
|---|---|---|---|---------------------|
| Meta regressão | N= 650 estimativas de prevalência | Foi analisado o nível de prevalência de EM | Associação positiva entre latitude e prevalência de EM | (SIMPSON, 2011) |
| Caso controle baseado em certidões de óbito | N= 165.768 <ul style="list-style-type: none"> • 5.701 casos de morte por EM - 37% sexo masculino • 6565 casos de sexo masculino morte por câncer de pele - 68% sexo masculino • 153502 controles - 54% sexo masculino | Predições baseadas na exposição solar residencial e ocupacional | Nível de exposição solar é inversamente associado às mortes por EM (e diretamente associado às mortes por câncer de pele) | (FREEDMAN, 2000) |
| Caso controle | N= 408 (136 casos e 272 controles; 32% sexo masculino) | Predições baseadas em questionários sobre o tempo de exposição solar na infância e adolescência, amostras de pele (demonstrando danos na actina) e fenótipo | Maior exposição solar durante infância e adolescência e maior dano de actina na pele estão associados com um menor risco de EM, principalmente na faixa de 3-4h sol / dia | (VAN DER MEI, 2003) |

Fonte: Autoria própria

Quadro 2 - Estudos da relação entre concentração sérica de vitamina D e EM

| Tipo de estudo | nº participantes | Nível sérico 25(OH)D | Conclusão | Referência |
|--------------------|---|--|--|----------------|
| Prospectivo coorte | N= 771 (257 casos e 514 controles; 68% sexo masculino; 57,6% brancos, 30% negros e 12,5% hispânicos/outro) | 15,2 – 152,9 nmol/l em brancos 10,4 – 97,9 nmol/l em negros | Maiores níveis séricos de VD estão relacionados com um menor risco de EM em brancos não hispânicos | (MUNGER, 2006) |

| | | | | |
|---------------------------|--|---|--|-------------------|
| Investigação prospectiva | N= 334 participantes brancos | 19 - 98 nmol/L | Maiores níveis de 25(OH)D predizem menor atividade da EM e menor nível de progressão da doença | (ASCHERIO, 2014) |
| Transversal caso controle | N= 115 98 casos (24,5% sexo masculino) e 17 controles (82,4% f e 17,6% m) | 21,4 - 35,7 mg/dL (53,4 - 89,1 nmol/L) | Associação inversa entre nível de VD e gravidade da EM, observada apenas em mulheres | (SHAHBEIGI, 2013) |

Fonte: Autoria própria

A relação entre vitamina D e EM começou a ser percebida a partir da epidemiologia da doença e da distribuição geográfica dos casos. Essa relação pode ser analisada a partir de três variáveis, que são, em geral, atreladas uma a outra: latitude, exposição solar e concentração sérica de vitamina D. Um estudo de meta regressão apontou uma relação positiva entre latitude e taxa de prevalência da EM (SIMPSON, 2011). A latitude indica o nível de incidência solar que o local recebe ao longo das estações do ano, que varia mais conforme a latitude aumenta, o que reflete na concentração sérica da vitamina nos indivíduos. Algumas exceções, no entanto, são encontradas nessa relação, devido a outros fatores de risco que sobressaem. Um gradiente inverso foi encontrado na Itália, na análise de associação com o alelo HLA-DRB1, mostrando que essa exceção se dá por questões genéticas do local. Outra exceção apresentada pelo estudo foi na Escandinávia, pelo alto consumo de fontes de vitamina D - peixes de água gelada, ou seja, graças ao padrão cultural e dietético (SIMPSON, 2011). Um estudo realizado no Irã ressaltou, entre outras coisas, o alto número de casos de EM no país, apesar de estar situado próximo a faixa do equador e portanto, apresentar baixa latitude. Além disso, apontou para uma questão cultural que pode ser responsável por essa relação negativa, que é o tipo de vestimenta usada pela população. Por motivos religiosos, as roupas costumam cobrir grande parte do corpo, principalmente para as mulheres que usam burcas, impedindo a exposição da pele ao sol (SHAHBEIGI, 2013).

A latitude por si só não determina a certeza da exposição solar de um indivíduo, apesar de ser um fator muito importante. Tendo isso em vista, foi conduzido um estudo caso controle baseado em certidões de óbito e informações

de moradia e trabalho (FREEDMAN, 2000), e concluiu que alta exposição solar residencial e/ou ocupacional está negativamente relacionada com mortes por EM. Essa associação foi encontrada em ambos homens e mulheres, brancos e negros, e não houve maior risco para descendentes europeus, mostrando que o fator genético não foi um diferencial.

Ainda sobre a exposição solar, seu efeito protetor demonstra relação principalmente com a exposição ocorrida até os 15 anos de idade. Essa foi a conclusão de um estudo conduzido na Tasmânia, Austrália (VAN DER MEI, 2003). Com estimativas baseadas em questionários, demonstrou uma forte associação inversa entre exposição solar na infância e adolescência (tanto no verão quanto no inverno) e EM. Maiores danos na actina também foram associados com um menor risco - com evidências de relação dose resposta. Por fim, o estudo mostra que o risco de EM é maior em pessoas com pele clara.

A terceira e mais precisa maneira de analisar a relação da vitamina D e EM é com dados acerca da concentração sérica da vitamina no organismo. É válido lembrar que a concentração sérica sérico não reflete apenas o nível de exposição solar, mas também a dieta, a suplementação, e em alguns casos, a genética.

Um estudo com militares americanos analisou amostras sanguíneas coletadas anos antes de qualquer sintoma neurológico e de desenvolvimento da doença, e demonstrou que aqueles com concentração sérica de vitamina D entre 99 e 152 nmol/L (quartil mais alto) apresentaram risco consideravelmente menor de EM do que aqueles com concentração sérica entre 15 e 63 nmol/L (quartil mais baixo). A cada aumento de 50 nmol/L de vitamina D, foi estimado uma diminuição em 41% no risco de apresentar EM. A mesma relação não foi encontrada em participantes negros e hispânicos (MUNGER, 2006). Também foi encontrado um forte efeito protetor da concentração sérica de VD > 100 nmol/L antes dos 20 anos de idade, o que corrobora para a hipótese de que a exposição solar na infância e adolescência é um fator protetor crítico para a doença, como citado anteriormente (VAN DER MEI, 2003).

Uma relação inversa foi observada entre a concentração sérica de vitamina D e a gravidade da doença em uma investigação prospectiva global. Os resultados demonstram que maior concentração sérica de 25(OH)D prediz menor atividade da EM e menor nível de progressão da doença. Um aumento de 50 nmol/L (20 ng/mL) na concentração sérica de vitamina D, nos primeiros 12 meses da doença, prediz

um nível 57% menor de novas lesões e crises. Por fim, concluem que baixa concentração sérica de 25(OH)D é um forte fator de risco para a atividade e progressão da EM em longo prazo (ASCHERIO, 2014). Resultados semelhantes foram obtidos em um estudo transversal caso-controle iraniano (SHAHBEIGI, 2013), onde a concentração sérica de vitamina D em casos graves da doença era em torno de 53,4 nmol/L e de 83,9 nmol/L em casos leves-moderados. Essa relação inversa entre gravidade da EM e concentração sérica de vitamina D foi observado apenas em mulheres, sendo essa diferença justificada pelo aspecto cultural das vestimentas de acordo com a religião.

Essas são algumas das evidências que sugerem o papel protetor da vitamina D. No entanto, não se pode concluir que a hipovitaminose D por si só, é a causa da doença. A EM apresenta diversos fatores de risco, que agem em conjunto para se desencadearem como um gatilho da doença ou não. Para cada pessoa, o gatilho exato pode ser diferente. O efeito causal da hipovitaminose depende da interação entre outros fatores de risco, que podem ter diferentes pesos para cada pessoa, de acordo com sua genética.

No decorrer da doença, pacientes podem experimentar sintomas de sensibilidade ao calor e de incapacidade motora, que leva a uma mudança comportamental de evitar (ou ter limitações em) se expor ao sol, o que contribui para uma diminuição da concentração sérica de 25(OH)D. Além disso, o envelhecimento compromete a eficiência no processo de síntese da vitamina (PIERROT-DESEILLIGNY, 2010).

Independentemente de sua participação na causa e/ou consequência da EM, o papel protetor da vitamina D na doença não deve ser subestimado. A hipovitaminose D é uma deficiência nutricional que pode ser corrigida com a exposição solar, dieta e suplementação.

4.1 - SUPLEMENTAÇÃO

O papel da vitamina D em suplementação para pacientes com EM torna-se alvo de estudos e testes clínicos devido a sua relação com o sistema imunológico. Embora já existam alguns estudos a respeito, os resultados ainda se mostram contraditórios. Nos artigos selecionados para exemplificar essa seção do trabalho, foram utilizadas diferentes doses ministradas de colecalciferol, bem como diferentes amostras de participantes, conduzidos em locais diferentes do mundo. Todos os

estudos selecionados foram realizados com amostras de pessoas com EM, possuindo IMC normal, não obesos, excluindo participantes grávidas, ou que possuíam alguma disfunção renal ou no metabolismo cálcio.

Quadro 3 - Estudos da relação entre suplementação de Vitamina D e EM

| Tipo de estudo | População de estudo | Suplementação o (Tipo/Dose) | Outro tipo de medicamentos | Desfecho | Referência |
|---|--|---|---|--|-------------------|
| Teste clínico, coorte sem grupo controle, 12 semanas | N= 16 F= 50% M= 50% 25-49 anos IMC médio = Normal | 20.000 UI/dia Vitamina D3 Via Oral | Interferon Beta (IFN- β) Subcutâneo | Sem alteração no metabolismo de cálcio. Aumento do estado anti-inflamatório das células T CD4+. | (SMOLDERS, 2010) |
| RTC, duplo cego, 48 semanas | N= 229 F= 67,7% M= 32,3% 18 - 55 anos Placebo + IFN- β = 116 Vitamin D + IFN- β = 113 IMC = Normal (média) | 14.000 IU/d Via Oral | Interferon Beta (IFN- β) Subcutâneo | Ausência de efeito em relação à atividade da doença. Efeito benéfico em relação ao desenvolvimento de novas lesões. Possível efeito protetor. | (HUPPERTS, 2019) |
| Ensaio clínico aleatorizado, duplo cego, 96 semanas 18-65 anos N=90 (1:1) | N= 129 (Placebo = 66 Colecalciferol=63) 36-39 anos (média) IMC = Normal | 100.000 IU/semana alterada = 7.143 UI/d Via Oral Calcitriol | Interferon Beta (IFN- β) Subcutâneo | TRA inferior, uma redução do número de novas lesões T1, um volume menor de lesões de ressonância magnética | (CAMU, 2019) |

| | | | | | |
|---|---|--|---------------------------------------|--|-----------------|
| | (média) | | | hipointensas ponderadas em T1 e com uma progressão significativamente menor de EDSS. | |
| Multicêntrico, aleatorizado, duplo cego 72 semanas | N= 41 F= 90,2% M= 9,8% 18-65 anos (Média de 41-45) | 20.400IU/dia alternado versus 400 IU/dia alternado Calcitriol | Interferon Beta (IFN-β) Subcutâneo | Sem diferença significativa entre os dois grupos suplementados em relação aos exames de ressonância magnética. | (HDÖRR, 2020) |
| Estudo aberto de fase I/II, caso/controle, 52 semanas | N= 49 (25= colecalciferol, 24=placebo) 18-55 anos (média= 40,5 anos) F= 81,6% M= 18,4% | 40.000 IU/dia por 28 semanas 10.000 IU/dia por 12 semanas Vitamina D3 média de 14.000 UI/dia | Cálcio 1.200 mg/dia | Diminuição do número de recidivas e redução da proliferação das células T. Sem efeitos em EDSS. | (BURTON, 2010) |
| Estudo de caso, 52 semanas | N= 1 F= 100% | 10. 000 IU/dia Reeducação alimentar | Beta Interferon (IFN-β) Subcutâneo | Melhora na disposição e na qualidade de vida. | (ALMEIDA, 2017) |
| Prospectivo coorte, 20 anos | N= 187.563 (100% sexo feminino) 173 casos e 187.390 controles | 58 - 742 UI/d predições baseadas em questionários sobre ingestão de vitamina D (dietética e/ou suplementação) | Suplementos multivitamínicos | A ingestão de vitamina D possui efeito protetor no risco de desenvolver EM, principalmente quando suplementado | (MUNGER, 2004) |

| | | | | | |
|--|--|--|--|----------------------------|--|
| | | | | (40% menos de risco de EM) | |
|--|--|--|--|----------------------------|--|

UI- unidade internacional; Escala Expandida do Status de Incapacidade (Expanded Disability Status Scale)

Fonte: Autoria própria

Smolders et al. (2010) realizou um estudo com 15 pacientes suplementados com vitamina D3, 20.000 UI/dia, por 12 semanas. Nenhum dos pacientes teve efeitos adversos ao tratamento. Dentre os efeitos benéficos, a redução do nível de fadiga, menor frequência de dores de cabeça e redução em erupções eczematosas foram encontrados. Durante o estudo, uma paciente teve um episódio de EM e, após o período de finalização do estudo (semana 19), um outro paciente também sofreu um episódio de EM, mostrando uma taxa média de recaída de 0,27 durante 24 semanas da coorte, comparado a 0,80 no ano anterior ao estudo. Pode-se observar um aumento gradual da concentração sérica de 25(OH)D em todos os pacientes, de 50 nmol/L no baseline para 380 nmol/L ao final da semana 12. Além disso, após a semana 6, observou-se uma redução na concentração sérica de PTH. Embora não tenha sido possível observar mudanças na contagem de Tregs, uma mudança foi observada nos perfis de citocinas de células T CD4⁺, com um aumento da proporção circulante de células T IL-10⁺ CD4⁺ e uma redução da razão Th1 / Th2 (células T IFN- γ + / IL-4 + CD4 +), mostrando a importância da vitamina D como imunomodulador fisiológico, além de um auxiliar no potencial estado antiinflamatório.

Burton et al. (2010) correlacionaram o consumo de cálcio e vitamina D3 em um estudo de fase I/II randomizado e aberto, comparando o consumo de 40.000 IU / dia ou 4.000 IU / dia, por 52 semanas, em 49 pacientes com EM. Nos pacientes suplementados com a maior dose, verificou-se uma redução na TRA e da reatividade e proliferação das células T em comparação ao grupo controle.

Embora todos os estudos levantados tenham diferentes desfechos, o estudo CHOLINE (CAMU, 2019) foi o único que mostrou diferença em EDSS. Um estudo longo, com duração de 96 semanas, teve como objetivo mostrar uma redução significativa na TRA, o que não pôde ser comprovado. Entretanto, houve um efeito protetor em novas lesões T1 e progressão significativamente menor de EDSS.

Em contrapartida, estudos mais recentes demonstram os benefícios da vitamina D para EM. Os estudos SOLAR e EVIDIMS (HUPPERTS, 2019); (HDÖRR,

2020), ambos publicados em 2020, mostram a segurança de doses acima de 10.000 UI /dia de vitamina D, porém não são comprovados grandes benefícios para os pacientes de EMRR para além de redução da fadiga e possível efeito protetor contra novas lesões. Um dos possíveis motivos, destacado nos estudos, poderia ser o fato da amostra ser menor e o tempo de duração do estudo ser relativamente curto em relação à doença.

O estudo de caso relatado por Almeida (ALMEIDA, 2017) mostrou a dieta, em conjunto com a suplementação da vitamina D, como tratamento paralelo ao convencional, podendo contribuir para a qualidade de vida dos pacientes com EM. SME (paciente estudada no relato) mostrou uma melhora em sua disposição, bem como nos hábitos alimentares, contribuindo também para que seus exames pudessem mostrar aumento da concentração sérica de vitamina D, de 15 mg/dL para 60 mg/dL, ilustrando a contribuição da dieta e suplementação para a diminuição de episódios com o tratamento convencional.

O papel da vitamina D obtida de fonte alimentar foi analisado em um estudo prospectivo com 187.563 participantes, baseado em duas pesquisas feitas com enfermeiras americanas e dados sobre suas dietas (MUNGER, 2004). A ingestão total de vitamina D foi inversamente associada ao risco de EM, principalmente nos casos que as enfermeiras eram suplementadas, onde acima de 400 UI/dia apresentou melhor resultado que a suplementação inferior a 400 UI/dia. Não foi encontrada nenhuma associação entre o consumo de vitamina D proveniente apenas da dieta e o risco de EM. A duração do uso do multivitamínico (contendo vitamina D) também apresentou uma relação inversa, onde o uso por períodos mais longos obteve melhores resultados. Foi concluído que mulheres que usam suplementos de vitamina D apresentaram 40% menos risco de EM do que as que não usam.

Os desfechos dos estudos levantados por esse trabalho mostram resultados contraditórios sobre o papel da vitamina D no tratamento, bem como seu papel no sistema imunológico em pacientes com diagnóstico de EM. Um dos possíveis motivos poderia ser o fato dos estudos relacionados terem sido conduzidos por uma coorte relativamente pequena, como já citado anteriormente, bem como o fato de terem avaliado fatores diferentes entre eles, como doses diferentes de suplementação de vitamina D, tendo como influência também a frequência de administração, duração do estudo e uso de modificadores da doença (como

IFN-beta). No geral, é possível demonstrar um efeito benéfico da vitamina D no sistema imune, os quais pode reduzir o risco de novas lesões e a atividade inflamatória no organismo (PRIETL, 2013).

6. CONCLUSÃO

É notável a relação entre a vitamina D e o sistema imunológico, bem como sistema esquelético e muscular. A relação entre vitamina D e aparecimento ou desenvolvimento de EM ainda é um campo de estudo com diversas questões não esclarecidas. Os estudos presentes neste trabalho mostram diferentes pontos para o desenvolvimento de relações entre vitamina D e a EM. Ainda assim, mais estudos são necessários para que possa estabelecer uma relação mais abrangente e assertiva.

Muitos estudos mostram a presença da hipovitaminose D em pacientes com EM. Para analisar o efeito dessa condição como um fator de risco para o desenvolvimento da doença, no entanto, alguns obstáculos são encontrados, pois estudos prospectivos são, geralmente, mais caros e demorados de serem realizados, e os estudos retrospectivos contam com os vieses de memória dos participantes e da exata avaliação do estado nutricional relativo à vitamina D, os quais, em muitos estudos, são baseados em questionários de ingestão alimentar e/ou exposição solar e não em amostras sanguíneas. Apesar desses obstáculos observados, algumas conclusões acerca dessa relação já estão estabelecidas no meio científico, como a redução do risco de EM induzida pelo calcitriol, graças à sua ação nas células do sistema imune.

A hipovitaminose D (valores de insuficiência: $[25(\text{OH})\text{D}] < 50 \text{ nmol/L}$ ou 20 ng/dL) representa problema nutricional comum na população, por questões culturais, comportamentais e dietéticas. A dose diária ideal recomendada (RDA) de vitamina D é de $15 \text{ }\mu\text{g/d}$ (600 UI) para crianças e adultos do sexo feminino e masculino, e de $20 \text{ }\mu\text{g/d}$ (800 UI) para idosos (60). Essa dose frequentemente não é alcançada, pois o padrão alimentar da maioria das pessoas não inclui os alimentos fontes de vitamina D (peixes gordos de água gelada e cogumelos) na quantidade e frequência necessária para tal, além de os hábitos comportamentais atuais não envolverem longos períodos de exposição solar para grande parte da população. Dessa forma, se mostra extremamente necessário dedicar atenção à essa

deficiência nutricional tão comum, e que pode ser revertida de forma relativamente simples, através de maior exposição solar, mudanças dietéticas ou de suplementação, quando necessário.

7. IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA NO CAMPO DE ATUAÇÃO

A deficiência de vitamina D é um distúrbio cada vez mais comum, em nível mundial (PREMAOR, 2006). Principalmente no momento que estamos vivendo, em meio à uma pandemia mundial causada pelo novo coronavírus, a quarentena pode ter afetado drasticamente os níveis de vitamina D dos indivíduos, uma vez que para muitas pessoas a exposição solar pode ter diminuído, e com isso, uma hipovitaminose D em diferentes graus pode ter se iniciado.

A vitamina D ganhou enfoque por seus múltiplos benefícios, no metabolismo ósseo, e na imunorregulação. Na EM, o cuidado e adequação nutricional torna-se de suma importância, uma vez que o reequilíbrio dos níveis de vitamina D podem ser benéficos para a doença. O papel da nutrição na EM, apesar de não existir uma dieta específica para essa doença, é o de atuar corrigindo desordens no organismo que podem acontecer concomitantemente a ela (outras hipovitaminoses, perda ou ganho de peso, desidratação, inflamação, etc), além de promover uma alimentação saudável.

Em geral, a dieta proposta deve ser rica em alimentos antioxidantes, como frutas e hortaliças, e a ingestão de peixes gordos deve ser frequente. Além de serem fonte de vitamina D, também são de ácidos ômega 3, que contribuem para diminuir a inflamação do organismo (SILVA, 2019). No caso de uso de suplementação de vitamina D, é importante também avaliar a ingestão de cálcio, que deve ser reduzida.

O presente trabalho possibilitou o conhecimento da doença e da sua relação com a vitamina D. Conhecer a sintomatologia da doença e os desequilíbrios que podem decorrer dela é extremamente importante para saber avaliar o estado nutricional do doente, de modo que a dieta seja uma ferramenta para melhorar sua qualidade de vida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Almeida, A. M., Correard, M. F. P., Coutinho, V. F., Ferraz, R. R. N. (2017) Tratamento complementar de esclerose múltipla com uso de vitamina D: Relato de caso - Revista UNILUS Ensino e Pesquisa V. 14, n 36, jul./set. 2017. Disponível em: <<http://revista.lusiada.br/index.php/ruep/article/view/893/u2017v14n36e893>> Acessado em: 19/09/2020

Alves, M., et al. "Vitamina D—importância da avaliação laboratorial." *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo* 8.1 (2013): 32-39. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1646343913000084>> Acessado em: 15/08/2020

Antico, A., et al. "Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature." *Autoimmunity reviews* 12.2 (2012): 127-136. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997212001310>> Acessado em: 03/08/2020

Ascherio, A., Munger, K. L., White, R., Köchert, K., Simon, K. C., Polman, C. H., ... Pohl, C. (2014). Vitamin D as an Early Predictor of Multiple Sclerosis Activity and Progression. *JAMA Neurology*, 71(3), 306 Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/article-abstract/1815002>> Acessado em: 12/08/2020.

Bartosik-Psujek, Halina, and Marek Psujek. "Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis." *Neurologia i neurochirurgia polska* 53.2 (2019): 113-122. Disponível em: <https://journals.viamedica.pl/neurologia_neurochirurgia_polska/article/view/62783> Acessado em: 14/08/2020

Bellan, M., Andreoli, L., Mele, C., Sainaghi, P. P., Rigamonti, C., Piantoni, S., ... & Marzullo, P. (2020). Pathophysiological role and therapeutic implications of vitamin D in autoimmunity: Focus on chronic autoimmune diseases. *Nutrients*, 12(3), 789. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2072-6643/12/3/789/htm>> Acessado em: 14/08/2020

Bernardino, I. C., & Carvalho, V. R. J. D. (2016, May). DIAGNÓSTICO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA EM FOCO NO EXAME DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA. In II Congresso Internacional do Grupo Unis. Fundação de Ensino e Pesquisa do Sul de Minas. Disponível em: <[http://repositorio.unis.edu.br/bitstream/prefix/481/1/DIAGN%
c3%93STICO%20DA%20ESCLEROSE%20M%
c3%9aLTIPLA%20EM%20FOCO%20NO%20EXAME%20DE%20RESSON%
c3%82NCIA%20MAGN%
c3%89TICA..pdf](http://repositorio.unis.edu.br/bitstream/prefix/481/1/DIAGN%c3%93STICO%20DA%20ESCLEROSE%20M%c3%9aLTIPLA%20EM%20FOCO%20NO%20EXAME%20DE%20RESSON%c3%82NCIA%20MAGN%c3%89TICA..pdf)> Acessado em: 14/08/2020

Borst, M. B., A de Boer, R., P Stolk, R., PJ Slaets, J., HR Wolffenbuttel, B., & Navis, G. (2011). Vitamin D deficiency: universal risk factor for multifactorial diseases?. *Current drug targets*, 12(1), 97-106. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20795934/>>. Acesso em 14/08/2020

Burton, J. M., Kimball, S., Vieth, R., Bar-Or, A., Dosch, H. M., Cheung, R., ... & O'connor, P. (2010). A phase I/II dose-escalation trial of vitamin D3 and calcium in multiple sclerosis. *Neurology*, 74(23), 1852-1859. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2882221/>> Acessado em: 19/09/2020

Camu, W., Leheret, P., Pierrot-Deseilligny, C., Hautecoeur, P., Besserve, A., Deleglise, A. S. J., ... & Souberbielle, J. C. (2019). Cholecalciferol in relapsing-remitting MS: a randomized clinical trial (CHOLINE). *Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation*, 6(5), e597. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6705622/>> Acessado em: 19/09/2020

Castro, L. C. G. D. (2011). O sistema endocrinológico vitamina D. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 55(8), 566-575. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-27302011000800010&script=sci_arttext&lng=pt> Acessado em: 15/08/2020

Chen, S., Sims, G. P., Chen, X. X., Gu, Y. Y., Chen, S., & Lipsky, P. E. (2007). Modulatory effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *The Journal of Immunology*, 179(3), 1634-1647. Disponível em: <<https://www.jimmunol.org/content/jimmunol/179/3/1634.full.pdf>> Acessado em: 11/09/2020

Colin, E. M., Asmawidjaja, P. S., van Hamburg, J. P., Mus, A. M. C., van Driel, M., Hazes, J. M. W., ... & Lubberts, E. (2010). 1, 25-dihydroxyvitamin D3 modulates Th17 polarization and interleukin-22 expression by memory T cells from patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*, 62(1), 132-142. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/art.25043>> Acessado em: 23/07/2020

Del Valle, H. B., Yaktine, A. L., Taylor, C. L., & Ross, A. C. (Eds.). (2011). *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D*. National Academies Press. Disponível em: <<https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=ZsMPp6l59VwC&oi=fnd&pg=PR1&dq=Institute+of+Medicine.+Dietary+reference+intakes+for+calcium+and+vitamin+D.+Dietary+Reference+Intakes+for+Calcium+and+Vitamin+D.+Washington,+DC:+The+National+Academies+Press,+2011.&ots=Bi6fr22lk7&sig=ClxKY1w-MMc2NBpIXVJR9SZmnH4#v=onepage&q=Institute%20of%20Medicine.%20Dietary%20reference%20intakes%20for%20calcium%20and%20vitamin%20D.%20Dietary%20Reference%20Intakes%20for%20Calcium%20and%20Vitamin%20D.%20Washington%2C%20DC%3A%20The%20National%20Academies%20Press%2C%202011.&f=false>> Acessado em: 14/09/2020

Drozdenko, G., Scheel, T., Heine, G., Baumgrass, R., & Worm, M. (2014). Impaired T cell activation and cytokine production by calcitriol -primed human B cells. *Clinical & Experimental Immunology*, 178(2), 364-372. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/cei.12406>> Acessado em: 11/09/2020

Féliz, D. A., de Andrade, R. P., & do Rosário, K. D. (2019). Influência da vitamina D na saúde humana. *Revista de Iniciação Científica e Extensão*, 2(3), 163-166. Disponível em: <<https://revistasfasesa.senaaires.com.br/index.php/iniciacao-cientifica/article/view/251>> Acessado em: 20/08/2020

Freedman, D. M., Dosemeci, M., & Alavanja, M. C. (2000). Mortality from multiple sclerosis and exposure to residential and occupational solar radiation: a case-control study based on death certificates. *Occupational and environmental medicine*, 57(6), 418-421.. Disponível em: <<https://oem.bmj.com/content/57/6/418.short>> Acessado em: 12/09/2020

Galvão, L. O., Galvão, M. F., Reis, C. M. S., Batista, C. M. A., & Casulari, L. A. (2013). Considerações atuais sobre a vitamina D. *Brasília Med*, 50(4), 324-332. Disponível em: <<https://cdn.publisher.gn1.link/rbm.org.br/pdf/v50n4a08.pdf>>. Acesso em 14/08/2020.

Goldberg, P., Fleming, M. C., & Picard, E. H. (1986). Multiple sclerosis: decreased relapse rate through dietary supplementation with calcium, magnesium and vitamin D. *Medical hypotheses*, 21(2), 193-200. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0306987786900101>> Acessado em: 15/08/2020

Gombart, A. F., Borregaard, N., & Koeffler, H. P. (2005). Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1, 25-dihydroxyvitamin D3. *The FASEB journal*, 19(9), 1067-1077. Disponível em: <<https://faseb.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1096/fj.04-3284com>> Acessado em: 10/09/2020

HDörr, J., Bäcker-Koduah, P., Wernecke, K. D., Becker, E., Hoffmann, F., Faiss, J., ... & Piper, S. K. (2020). High-dose vitamin D supplementation in multiple sclerosis—results from the randomized EVIDIMS (efficacy of vitamin D supplementation in multiple sclerosis) trial. *Multiple Sclerosis Journal—Experimental, Translational and Clinical*, 6(1), 2055217320903474. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6984434/>> Acessado em: 19/09/2020

Heine, G., Niesner, U., Chang, H. D., Steinmeyer, A., Zügel, U., Zuberbier, T., ... & Worm, M. (2008). 1, 25-dihydroxyvitamin D3 promotes IL-10 production in human B cells. *European journal of immunology*, 38(8), 2210-2218. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/eji.200838216>> Acessado em: 11/09/2020

Holick, M. F. (2007). Vitamin D deficiency. *New England Journal of Medicine*, 357(3), 266-281. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmra070553>> Acessado em: 15/08/2020

Holick, M. F. (2011). Vitamin D: evolutionary, physiological and health perspectives. *Current drug targets*, 12(1), 4-18. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20795941/>> Acessado em 15/08/2020

Hupperts, R., Smolders, J., Vieth, R., Holmøy, T., Marhardt, K., Schlupe, M., ... & SOLAR Study Group. (2019). Randomized trial of daily high-dose vitamin D3 in patients with RRMS receiving subcutaneous interferon β -1a. *Neurology*, 93(20), e1906-e1916. Disponível em: <<https://n.neurology.org/content/93/20/e1906.abstract>> Acessado em: 15/09/2020

Imani, Danyal, et al. "Association between vitamin D receptor (VDR) polymorphisms and the risk of multiple sclerosis (MS): an updated meta-analysis." *BMC neurology* 19.1 (2019): 339. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1186/s12883-019-1577-y>> Acessado em: 15/09/2020

Jagannath, V. A., Filippini, G., Di Pietrantonj, C., Asokan, G. V., Robak, E. W., Whamond, L., & Robinson, S. A. (2018). Vitamin D for the management of multiple sclerosis. *Cochrane database of systematic reviews*, (9). Disponível em: <<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008422.pub3/full>> Acessado em: 15/09/2020

Jeffery, L. E., Burke, F., Mura, M., Zheng, Y., Qureshi, O. S., Hewison, M., ... & Sansom, D. M. (2009). 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. *The Journal of Immunology*, 183(9), 5458-5467. Disponível em: <<https://www.jimmunol.org/content/jimmunol/183/9/5458.full.pdf>> Acessado em: 11/07/2020

Kleijwegt, F. S., Laban, S., Duinkerken, G., Joosten, A. M., Zaldumbide, A., Nikolic, T., & Roep, B. O. (2010). Critical role for TNF in the induction of human antigen-specific regulatory T cells by tolerogenic dendritic cells. *The Journal of Immunology*, 185(3), 1412-1418. Disponível em: <<https://www.jimmunol.org/content/jimmunol/185/3/1412.full.pdf>> Acessado em: 14/08/2020

Kragt, J. J., Van Amerongen, B. M., Killestein, J., Dijkstra, C. D., Uitdehaag, B. M. J., Polman, C. H., & Lips, P. (2009). Higher levels of 25-hydroxyvitamin D are associated with a lower incidence of multiple sclerosis only in women. *Multiple Sclerosis Journal*, 15(1), 9-15. Disponível em: <<https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1352458508095920>> Acessado em: 10/08/2020

Lemire, J. M., Adams, J. S., Sakai, R., & Jordan, S. C. (1984). 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. *The Journal of clinical investigation*, 74(2), 657-661. Disponível em: <<https://www.jci.org/articles/view/111465/pdf>> Acessado em: 11/09/2020

Maeda, S. S., Borba, V. Z., Camargo, M. B. R., Silva, D. M. W., Borges, J. L. C., Bandeira, F., & Lazaretti-Castro, M. (2014). Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 58(5), 411-433. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-27302014000500411&script=sci_arttext> Acessado em: 15/08/2020

Martens, P. J., Gysemans, C., & Verstuyf, A. (2020). Vitamin D's Effect on Immune Function. *Nutrients*, 12(5), 1248. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2072-6643/12/5/1248>> Acessado em: 16/07/2020

Meyers, L. D., et al, eds. *Dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements*. National Academies Press, 2006. Disponível em:<<https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=dYZZTgjDeccC&oi=fnd&pg=PR1&dq=Meyers,+L.+D.,+et+al,+eds.+Dietary+reference+intakes:+the+essential+guide+to+nutrient+requirements.+National+Academies+Press,+2006.&ots=J5WUEDMXck&sig=nL1HHvhihtcQXUV64PnXVqSOPoM#v=onepage&q=Meyers%2C%20L%20D.%2C%20et%20al%2C%20eds.%20Dietary%20reference%20intakes%3A%20the%20essential%20guide%20to%20nutrient%20requirements.%20National%20Academies%20Press%2C%202006.&f=false>> Acessado em: 16/08/2020

Melo, K. M., & Carvalho, B. T. C. (2009). Células T regulatórias: mecanismos de ação e função nas doenças humanas. *Rev bras alerg imunopatol*, 32(5), 184-8. Disponível em: <http://www.sbai.org.br/revistas/Vol325/N_ART%205-09%20-%20%C3%A9lulas%20T.pdf> Acesso em: 11/09/2020

Moreira, R. O., Duarte, M. P., & Farias, M. L. F. (2004). Distúrbios do eixo cálcio-PTH-vitamina D nas doenças hepáticas crônicas. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 48(4), 443-50. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/abem/v48n4/a04v48n4.pdf>>. Acesso em 15/08/2020.

Munger, K. L., Zhang, S. M., O'reilly, E., Hernan, M. A., Olek, M. J., Willett, W. C., & Ascherio, A. (2004). Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*, 62(1), 60-65.. Disponível em: <<https://n.neurology.org/content/62/1/60.short>> Acessado em: 12/09/2020.

Munger, K. L., Levin, L. I., Hollis, B. W., Howard, N. S., & Ascherio, A. (2006). Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *Jama*, 296(23), 2832-2838. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/204651/>> Acessado em: 12/09/2020

Nielsen, N. M., Munger, K. L., Koch-Henriksen, N., Hougaard, D. M., Magyari, M., Jørgensen, K. T., ... & Stenager, E. (2017). Neonatal vitamin D status and risk of multiple sclerosis: A population-based case-control study. *Neurology*, 88(1), 44-51. Disponível em: <<https://n.neurology.org/content/88/1/44>> Acessado em: 15/09/2020

Penna, G., Amuchastegui, S., Giarratana, N., Daniel, K. C., Vulcano, M., Sozzani, S., & Adorini, L. (2007). 1, 25-Dihydroxyvitamin D3 selectively modulates tolerogenic properties in myeloid but not plasmacytoid dendritic cells. *The Journal of Immunology*, 178(1), 145-153. Disponível em: <<https://www.jimmunol.org/content/jimmunol/178/1/145.full.pdf>> Acessado em: 10/07/2020

Pierrot-Deseilligny, C., & Souberbielle, J. C. (2010). Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis?. *Brain*, 133(7), 1869-1888. Disponível em: <<https://academic.oup.com/brain/article/133/7/1869/329652>> Acessado em: 12/09/2020

Premaor, M. O., & Furlanetto, T. W. (2006). Hipovitaminose D em adultos: entendendo melhor a apresentação de uma velha doença. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 50(1), 25-37. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302006000100005&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 15/08/2020.

Priehl, B., Treiber, G., Pieber, T. R., & Amrein, K. (2013). Vitamin D and immune function. *Nutrients*, 5(7), 2502-2521. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2072-6643/5/7/2502/htm>> Acessado em: 10/07/2020

Rigby, W. F., Denome, S., & Fanger, M. W. (1987). Regulation of lymphokine production and human T lymphocyte activation by 1, 25-dihydroxyvitamin D₃. Specific inhibition at the level of messenger RNA. *The Journal of clinical investigation*, 79(6), 1659-1664. Disponível em: <<https://www.jci.org/articles/view/113004/pdf>> Acessado em: 14/09/2020

Santos, M. A. R., Peixoto, M. A. L., Munhoz, M. S. L., & Almeida, A. V. D. (2003). Auditory evoked potentials in multiple sclerosis. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 61(2B), 392-397. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/anp/v61n2B/16253.pdf>> Acessado em: 15/09/2020

Sassi, F., Tamone, C., & D'Amelio, P. (2018). Vitamin D: nutrient, hormone, and immunomodulator. *Nutrients*, 10(11), 1656. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2072-6643/10/11/1656/htm>> Acessado em: 5/09/2020

Silva, C. P. (2019). Abordagem Nutricional na Esclerose Múltipla. Disponível em: <<https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/123053/2/360095.pdf>> Acessado em: 18/08/2020.

Simpson, S., Blizzard, L., Otahal, P., Van der Mei, I., & Taylor, B. (2011). Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 82(10), 1132-1141. Disponível em: <<https://jnnp.bmj.com/content/jnnp/82/10/1132.full.pdf>> Acessado em: 15/09/2020

Shahbeigi, S., Pakdaman, H., Fereshtehnejad, S. M., Nikraves, E., Mirabi, N., & Jalilzadeh, G. (2013). Vitamin d₃ concentration correlates with the severity of multiple sclerosis. *International journal of preventive medicine*, 4(5), 585. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3733190/>> Acessado em: 12/09/2020

Sloka, S., Silva, C., Wang, J., & Yong, V. W. (2011). Predominance of Th2 polarization by vitamin D through a STAT6-dependent mechanism. *Journal of neuroinflammation*, 8(1), 1-10. Disponível em: <<https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/1742-2094-8-56>> Acessado em: 10/07/2020

Smolders, J., Peelen, E., Thewissen, M., Tervaert, J. W. C., Menheere, P., Hupperts, R., & Damoiseaux, J. (2010). Safety and T cell modulating effects of high dose vitamin D₃ supplementation in multiple sclerosis. *PloS one*, 5(12), e15235. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3001453/>>

Acessado em: 12/09/2020.

van der Mei, I. A., Ponsonby, A. L., Dwyer, T., Blizzard, L., Simmons, R., Taylor, B. V., ... & Kilpatrick, T. (2003). Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. *Bmj*, 327(7410), 316. Disponível em: <<https://www.bmj.com/content/327/7410/316.short>> Acessado em: 12/09/2020

Wang, Q., He, Y., Shen, Y., Zhang, Q., Chen, D., Zuo, C., ... & Yu, Y. (2014). Vitamin D inhibits COX-2 expression and inflammatory response by targeting thioesterase superfamily member 4. *Journal of Biological Chemistry*, 289(17), 11681-11694. Disponível em: <<https://www.jbc.org/content/289/17/11681.full>> Acessado em: 14/08/2020

Wang, T. T., Nestel, F. P., Bourdeau, V., Nagai, Y., Wang, Q., Liao, J., ... & White, J. H. (2004). Cutting edge: 1, 25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *The Journal of Immunology*, 173(5), 2909-2912. Disponível em: <<https://www.jimmunol.org/content/173/5/2909.full>> Acessado em: 10/09/2020

Xie, Z., Chen, J., Zheng, C., Wu, J., Cheng, Y., Zhu, S., ... & Jin, T. (2017). 1, 25-dihydroxyvitamin D3-induced dendritic cells suppress experimental autoimmune encephalomyelitis by increasing proportions of the regulatory lymphocytes and reducing T helper type 1 and type 17 cells. *Immunology*, 152(3), 414-424. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/imm.12776>> Acesado em: 14/08/2020

Zhang, Y., Leung, D. Y., Richers, B. N., Liu, Y., Remigio, L. K., Riches, D. W., & Goleva, E. (2012). Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1. *The Journal of Immunology*, 188(5), 2127-2135. Disponível em: <<https://www.jimmunol.org/content/jimmunol/188/5/2127.full.pdf>> Acessado em: 10/07/2020

