

Suplementação de Vitamina D: Potencial terapêutico nas doenças imunomediadas

Vitamin D supplementation: Therapeutic potential in immune-mediated diseases

DOI:10.34119/bjhrv5n6-046

Recebimento dos originais: 10/10/2022

Aceitação para publicação: 10/11/2022

Iolanda Mendes da Silva

Graduada em Nutrição

Instituição: Centro Universitário de Goiânia

Endereço: Av. T-2, St. Bueno, Goiânia - GO, CEP: 74215-005

E-mail: yolandamds@yahoo.com.br

Raabe Alves de Bastos

Graduada em Nutrição

Instituição: Centro Universitário de Goiânia

Endereço: Av. T-2, St. Bueno, Goiânia - GO, CEP: 74215-005

E-mail: raaby2010@hotmail.com

Jéssica Pereira Barbosa

Mestre em Nutrição e Saúde

Instituição: Universidade Federal de Goiás

Endereço: Rua 227, Q. 68, S/N, Setor Leste Universitário, Goiânia - GO, CEP: 74605-080

E-mail: jessicapb1307@gmail.com

Carla Cristina de Moraes

Doutora em Ciências da Saúde

Instituição: Universidade Federal de Goiás

Endereço: Av. C-4, Jardim América, Goiânia - GO, CEP: 74265-0407

E-mail: nutricionistacarlamorais@gmail.com

RESUMO

A vitamina D é um pró-hormônio que além de regular o metabolismo do cálcio também faz a interação e regulação com sistema imunológico, uma vez que sua ação sistêmica se deve a expressão do receptor de vitamina D (VDR) em uma ampla variedade de tecidos corporais. A diferenciação das células imunológicas está associada a vitamina D, bem como a modulação da expressão de proteínas chave no contexto da imunidade. Este estudo teve como objetivo avaliar o potencial terapêutico da suplementação da vitamina D em doenças imunomediadas e descrever o seu papel fisiológico no organismo com destaque no sistema imunológico. Foi realizado uma revisão integrativa da literatura composta de artigos nos idiomas inglês e português publicados nos últimos 10 anos na base de dados The Cientific Electronic Library Online (SciELO) e US National Library Of Medicine (PUBMED). Foram analisados ensaios clínicos randomizados com desfechos positivos em 80% dos estudos, sendo todos os estudos do tipo duplo-cego realizados em humanos suplementados com vitamina D, com dosagem específica para cada pesquisa. Com base nos estudos conclui-se que a vitamina D é fundamental para regulação da resposta do sistema imune, com potencial efeito terapêutico na

suplementação de doenças imunomediadas. De maneira geral, o efeito da vitamina D no sistema imunológico se traduz em aumento da imunidade inata associada a uma regulação multifacetada da imunidade adquirida. Estes resultados demonstram uma relação entre a deficiência de vitamina D, prevalência e piora de algumas doenças. Os estudos atuais sugerem que a vitamina D não só reduz o risco, como também pode ser utilizada no tratamento de doenças imunomediadas.

Palavras-chave: doenças do sistema imunitário, imunidade, suplementação nutricional, vitamina D.

ABSTRACT

Vitamin D is a pro-hormone that can regulate calcium metabolism, interacts and regulates the immune system, since its systemic action is due to the expression of the vitamin D receptor (VDR) in a wide variety of tissues bodily. Differentiation of immune cells is associated with vitamin D as well as modulating the expression of key proteins in the context of immunity. This study aimed to evaluate the therapeutic potential of vitamin D supplementation in immune-mediated diseases and describe its physiological role in the body, with emphasis on the immune system. An integrative literature review was carried out, consisting of articles in English and Portuguese, published in the last 10 years in The Scientific Electronic Library Online (SciELO) and the US National Library of Medicine (PUBMED). Randomized clinical trials with positive outcomes in 80% of the studies were analyzed, all double-blind studies being performed in humans supplemented with vitamin D, with a specific dosage for each study. Based on the studies, it is concluded that vitamin D is essential for regulating the immune system response, with a potential therapeutic effect in the supplementation of immune-mediated diseases. Overall, the effect of vitamin D on the immune system translates into increased innate immunity associated with a multifaceted regulation of acquired immunity. These results demonstrate a relationship between vitamin D deficiency, prevalence, and the aggravate of some diseases. Current studies suggest that vitamin D, not only prevents, but can also be used in the treatment of immune-mediated diseases.

Keywords: immune system diseases, immunity, nutritional supplementation, vitamin D.

1 INTRODUÇÃO

A vitamina D tem sido alvo de um número crescente de pesquisas nos últimos anos. Os papéis desempenhados por este nutriente, ora considerado hormônio, extrapolam o metabolismo do cálcio. Incluem, também, a interação e regulação com o sistema imunológico, tendo em vista a expressão do receptor de vitamina D (VDR) em uma ampla variedade de tecidos corporais como cérebro, coração, pele, intestino, gônadas, próstata, mamas e células imunológicas, além de ossos, rins e paratireoides (KRATZ; SILVA; TEFEM, 2018).

O sistema imunológico necessita de diversos nutrientes para o seu funcionamento ideal. A vitamina D está associada a diferenciação das células imunológicas, bem como na modulação da expressão de proteínas chave no contexto da imunidade. Neste sentido, é relevante

considerar o estado nutricional dos indivíduos em relação a vitamina D para o bom desempenho das funções biológicas (RODRIGUES et al., 2017).

A hipovitaminose D é um problema de saúde mundial que atinge todas as faixas etárias e diversos grupos de risco. A realidade não é diferente no Brasil, embora seja um país tropical. Possíveis fatores locais, como a baixa exposição solar relacionada às características climáticas e geográficas, e o uso de bloqueadores solares pela população podem estar ligados a alta prevalência de deficiência. Além disso, há a dificuldade de acesso às fontes alimentares no padrão dietético brasileiro (RONCHI; SONAGLI; RONCHI, 2012).

No Brasil, uma metanálise de 72 estudos avaliou a média das concentrações da vitamina D em diferentes faixas etárias. Notou-se concentrações médias de vitamina D de 27,1 ng/mL, e prevalência de insuficiência de 43% e de deficiência de 28,2%. Foram encontradas as prevalências de deficiência de vitamina D mais elevadas nas regiões Sul e Sudeste. Entretanto, as maiores prevalências de insuficiência foram notadas nas regiões Sudeste e Nordeste do país (PEREIRA- SANTOS et al., 2018).

Desse modo, ao considerar o risco nutricional que uma grande parcela da população apresenta para deficiência ou insuficiência em relação a vitamina D, a suplementação deve ser considerada. Constitui-se uma estratégia importante no atual cenário que vivemos de pandemias e deficiências nutricionais. Entretanto, não há, ainda, consenso quanto a avaliação de seu status e dose ideal. Neste caso, o presente estudo visa avaliar a ação imunomoduladora da vitamina D e a necessidade de suplementação, bem como os protocolos existentes.

2 REVISÃO TEÓRICO

2.1 METABOLISMO DA VITAMINA D

A vitamina D não é de fato uma vitamina, pois, mediante condições adequadas, pode ser produzida pelo próprio organismo. Trata-se, na verdade, de um pró- hormônio. Produzida de forma endógena, nos tecidos cutâneos após a exposição solar, bem como obtida pela ingestão de alimentos ou por suplementação. Sendo que cerca de 90% da vitamina D é produzida na pele após a exposição à radiação ultravioleta B, e os restantes provém da dieta (GALVÃO et al., 2013).

O colecalciferol, uma denominação correta para a vitamina D, é um hormônio esteróide cuja principal função consiste na regulação do metabolismo do cálcio através da sua interação com as paratireóides, os rins e os intestinos (GALVÃO et al., 2013). Existem duas formas de vitamina D: a vitamina D₂ (ergocalciferol) e a vitamina D₃ (colecalciferol). A segunda provém de duas fontes: a) síntese cutânea em seres humanos e b) ingestão de alimentos de origem

animal como peixes com alto teor de gordura como salmão, cavala e atum, assim como gema de ovo e óleo de peixe. A vitamina D₂ é produzida por plantas, como cogumelos expostos a raios UV (FÉLIZ; ANDRADE; ROSÁRIO, 2019).

Quando exposto à radiação ultravioleta, o precursor cutâneo da vitamina D, o 7-desidrocolesterol, sofre uma clivagem fotoquímica originando a pré-vitamina D₃. Essa molécula termolábil, em um período de 48 horas, sofre um rearranjo molecular dependente da temperatura, o que resulta na formação da vitamina D₃ (colecalfiferol) (KRATZ; SILVA; TEFEM, 2018).

Proveniente da dieta, a vitamina D é absorvida no intestino delgado, incorporada aos quilomícrons e levada ao fígado. A partir desse momento o metabolismo é o mesmo da vitamina D sintetizada na pele (GALVÃO et al., 2013).

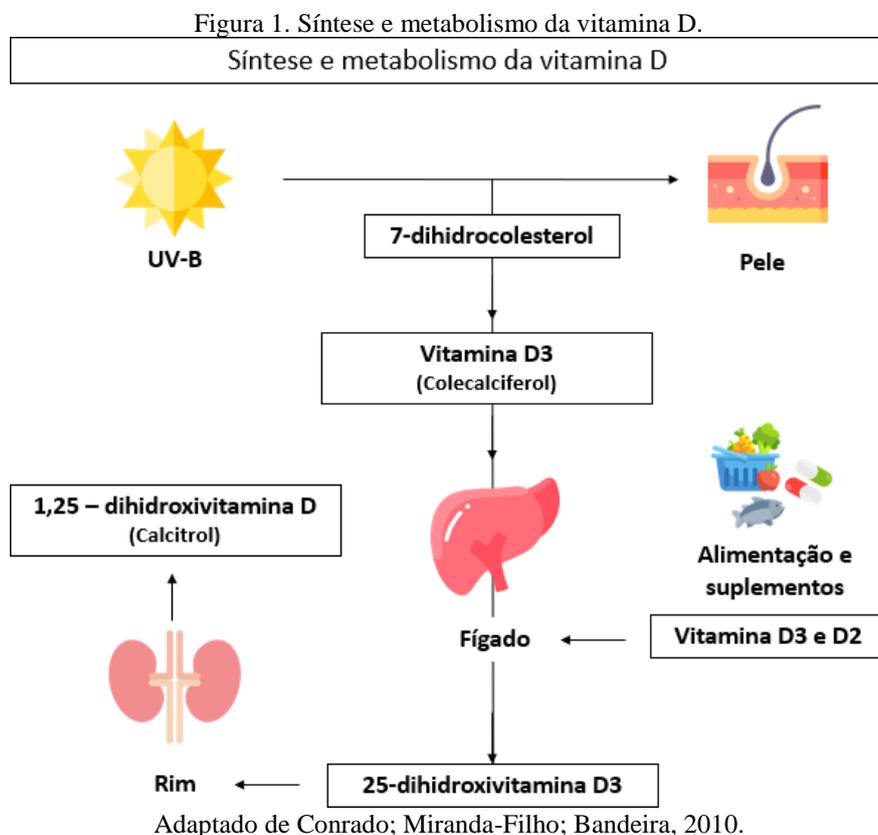
No sangue, a vitamina D circula ligada principalmente a uma proteína ligadora de vitamina D, embora uma pequena fração esteja ligada à albumina. No fígado, sofre a primeira hidroxilação, mediada por uma enzima citocromo P450-like, e é convertida em 25-hidroxitamina D {25 (OH) D}, que representa a forma circulante em maior quantidade, porém, biologicamente inerte. A etapa de hidroxilação hepática é pouco regulada, de forma que as concentrações sanguíneas de 25 (OH)D refletem a quantidade de vitamina D que entra na circulação, sendo proporcional à quantidade de vitamina D ingerida e produzida na pele (MARQUES et al., 2010).

A etapa final da produção do hormônio é a hidroxilação adicional que acontece nas células do túbulo contorcido proximal do rim, onde ocorre a conversão da 25- hidroxitamina D {25 (OH) D} em calcitrol ou 1,25 diidroxivitamin D {1,25 (OH) D}, forma biologicamente ativa (Figura 1) (PILZ et al., 2019).

A principal função da vitamina D consiste no aumento da absorção intestinal de cálcio, ao participar do estímulo ao transporte ativo desses íons nos enterócitos (modulação da expressão do gene da calbindina). Além disso, atua, também, na mobilização do osso, na presença do paratormônio (PTH), que aumenta a reabsorção renal de cálcio no túbulo distal. Entretanto, a quase universal distribuição dos VDR nas células do organismo humano e a presença da CYP27B1 em vários tipos celulares mostram que a 1,25 (OH) D está envolvida em uma ampla gama de funções envolvendo a homeostase sistêmica (MARQUES et al., 2010).

Apesar da 1,25 (OH)² D ser um metabólito ativo, a avaliação do status da reserva de vitamina D de um indivíduo é realizada pela dosagem sérica da 25 (OH)D. As principais razões para o não uso do calcitriol na avaliação são a sua meia-vida curta de 4 a 6 horas, enquanto a 25 (OH) D tem meia-vida de 2 a 3 semanas e pelo fato de, em situações de deficiência de

vitamina D, esse metabólito poder estar em concentrações normais. Isso porque a hipocalcemia decorrente da hipovitaminose D estimula a síntese de PTH, o qual estimula a expressão da 1- α -hidroxilase, consumindo e convertendo a 25 (OH) D em 1,25 (OH)² D (GALVÃO et al., 2013).



Atualmente, não há consenso internacional quanto os valores ideais para a suplementação de vitamina D. As recomendações diferem em muitos países e variam de 400 a 2.000 UI diariamente (AMREIN et al., 2020). Em 2011, foram atualizadas as recomendações dietéticas de vitamina D pelo Institute of Medicine (IOM) para indivíduos de diferentes faixas etárias, como mostra a Tabela 1.

Tabela 1 - Doses de manutenção diárias de vitamina D recomendadas para a população geral

Estágio de vida	EAR	RDA	UL
	UI/dia (up/dia)	UI/dia (up/dia)	UI/dia (up/dia)
0 a 6 meses	*	*	1000 (25)
6 a 12 meses	*	*	1500 (37,5)
1 a 3 anos	400 (10)	600 (15)	2500 (62,5)
4 a 8 anos	400 (10)	600 (15)	3000 (75)
9 a 13 anos	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
14 a 18 anos	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
19 a 30 anos	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
21 a 50 anos	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
51 a 70 anos (homens)	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
51 a 70 anos (mulheres)	400 (10)	600 (15)	4000 (100)

>70 anos	400 (10)	800 (15)	4000 (100)
14 a 18 anos (gestante/lactante)	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
19 a 50 anos (gestante/lactante)	400 (10)	600 (15)	4000 (100)

EAR: Necessidade Média Estimada; RDA: Ingestão Dietética Recomendada; UL: Nível Superior Tolerável de Ingestão. Para lactentes, Ingestão Adequada (AI) de vitamina D é de 400 UI/dia para 0 a 6 meses de idade e 400 UI/dia para 6 a 12 meses de idade. Fonte: Institute of Medicine (IOM). Report Release: Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. 2011

A ingestão de nutrientes, como as vitaminas, é considerada reguladora essencial à saúde humana e de uma variedade de doenças e envolve interações complexas com o sistema imunológico, que é um importante centro de sinalização que modula a resposta aos sinais nutricionais (NOBS; ZMORA; ELINAV, 2020).

2.2 VITAMINA D E IMUNIDADE

O sistema imunitário está ligado de modo direto com a replicação celular e produção de agrupados proteicos ativos. Sendo assim, o estado nutricional do indivíduo irá definir também a eficiência da resposta imune e todo sistema de proteção (RODRIGUES et al., 2017).

A vitamina D mostra um significativo papel imunorregulatório autócrino em várias células do sistema imunológico: CD4+, CD8+, linfócitos T e células apresentadoras de antígenos. Participando da regulação da diferenciação das células precursoras em células mais especializadas no sistema monocítico-macrofágico (CASTRO, 2011).

É definido que a vitamina D inibe a proliferação e induz a diferenciação das células em diferentes linhagens e é essencial para a regeneração da barreira epitelial, tal qual para maturação das células imunológicas. Tendo como exemplo linfócitos, neutrófilos, monócitos e células dendríticas não apenas expressam VDR e são alvos diretos para 1,25 (OH)2D3, mas, também ativam a circulação de 25 (OH)D3 por meio da hidroxilação por CYP27B1 (LEGARTH et al., 2018).

A troca entre resposta mediada por células (Th1) e imunidade humoral (Th2) são efeitos imunomoduladores de 1,25 (OH)2D3. A vitamina D ativa macrófagos e a produção de peptídeos antimicrobianos por células epiteliais e imunes que podem ser essenciais na erradicação de infecções bacterianas ou virais (ZMIJEWSKI, 2018).

De maneira geral, o efeito da vitamina D no sistema imunológico se traduz em aumento na imunidade inata associado a uma regulação multifacetada da imunidade adquirida (ILSI, 2018).

Baixas concentrações de vitamina D tem sido associada a maiores prevalências de neoplasias, infecções, doenças cardiovasculares autoimunes (RODRIGUES et al., 2017). A concentração sanguínea ideal de vitamina D necessária para garantir o bom funcionamento

imunológico ainda não está definida. Possivelmente, esse valor deve ser diferenciado daquele essencial para prevenir a deficiência de vitamina D (MARQUES et al., 2010). Neste caso, deve-se compreender os avanços da ciência no que diz respeito a suplementação deste nutriente.

2.3 PROTOCOLOS DE SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D

Vários protocolos e documentos de orientação têm sido publicados com opiniões parcialmente opostas quanto às recomendações do uso da vitamina D. Destaca-se no país o Protocolo da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM, 2014) e Tratado Clínico de Coimbra (COIMBRA, 2021).

Segundo a SBEM (2014), há consenso de que o calcidiol é o metabólito mais abundante e o melhor indicador para avaliação do status de vitamina D. Classifica-se os indivíduos como: deficientes, insuficientes ou suficientes em vitamina D. Em contrapartida, não há um consenso quanto ao valor de corte para a definição de “suficiência em vitamina D”.

Os valores discutidos na literatura médica, baseados em estudos populacionais com ênfase na homeostase do cálcio e na saúde óssea, variam de 20 a 32 ng/ml (50 a 80 nmol/L). As concentrações séricas abaixo de 20 ng/ml (50nmol/L) são classificadas como deficiência, entre 20 e 29 ng/ml (50 e 74 nmol/L) como insuficiência e entre 30 e 100 ng/mL (75 e 250 nmol/L) como suficiência (MAEDA et al., 2014).

Concentrações de 25 (OH) D acima de 30ng/mL são desejáveis e devem ser as metas para populações de maior risco, vez que os benefícios da vitamina D são mais evidentes acima dessas concentrações (MAEDA et al., 2014).

Observa-se que a SBEM (2014) não recomenda a suplementação generalizada e nem a mensuração da 25 (OH) D para a população geral. A avaliação somente se justificará em casos de suspeita de deficiência para indivíduos pertencentes a populações de risco ou cuja situação clínica seja relevante.

A complementação das necessidades diárias, assim como tratamento da deficiência, deve ser realizada para indivíduos com risco para hipovitaminose D e naqueles com contraindicação clínica para exposição solar, como câncer de pele, transplantados ou lúpus sistêmicos (MAEDA et al., 2014).

De acordo com a SBEM (2011), o Intitute of Medicine dos Estados Unidos, órgão que elabora as tabelas de referências de ingestão dietética (DRIS) para a população em geral, aumentou a recomendação diária para 600 UI para indivíduos entre 1 e 70 anos e para 800 UI para aqueles com > 70 anos. Entretanto a tabela nacional brasileira em vez de fixar um valor exato, recomenda uma faixa de ingestão mais razoável para a população geral e de risco para

deficiência. A tabela 2 cita as doses diárias de vitamina D para a população de risco de deficiência.

Tabela 2 - Doses de manutenção diárias de vitamina D recomendadas para a população geral e para população de risco para deficiência

Faixas etárias	População geral (UI)	População de risco (UI)
0 – 12 meses	400	400 – 1000
1 – 8 anos	400	600 – 1000
9 – 18 anos	600	600 – 1000
19 – 70 anos	600	1500 – 2000
> 70 anos	800	1500 – 2000
Gestantes 14 – 18 anos	600	600 -1000
Gestantes > 18 anos	600	1500 – 2000
Lactantes 14 – 18 anos	600	600 – 1000
Lactantes > 18 anos	600	1500 – 2000

Fonte: Institute of Medicine, 2010.

Recomenda, ainda, a SBEM que as formas ativas da vitamina D, como calcitriol ou alfalcidol, não devem ser utilizadas quando o objetivo for suplementação ou no tratamento da deficiência de vitamina D, por seu maior risco de efeitos colaterais. E que o uso de calcitriol deve ser reservado para situações especiais, como na insuficiência renal crônica, nos raquitismos dependentes de vitamina D tipo 1 e tipo 2 e nos raquitismos hipofosfatêmicos, ou em casos de má absorção extrema (MAEDA et al., 2014).

O protocolo clínico Coimbra, criado pelo médico Dr. Cícero Galli Coimbra (CRM/SP-55714) tem como objetivo o tratamento de doenças autoimunes com o restabelecimento de concentrações sistêmicos adequados de vitamina D, cuja abordagem terapêutica baseia-se em altas doses de vitamina D que variam de 40.000 UI a 300.000 UI/ dia, com supervisão médica (COIMBRA, 2021).

Segundo Dr. Cícero Coimbra, uma dose fisiológica segura de vitamina D é de cerca de 10.000 UI/dia, quantidade proporcional que nosso corpo produz quando exposto a 20-30 minutos de sol no horário do meio-dia, o que dispensa acompanhamento ou monitoramento médico (COIMBRA, 2021; LEMKE et al., 2021). Preconiza o protocolo Coimbra que a administração de altas doses de vitamina D em pacientes com doenças autoimunes se deve a uma resistência aumentada aos efeitos da vitamina D que esses apresentam em razão de polimorfismos genéticos, o que requerem concentrações mais altas para superar essa resistência e desbloquear os efeitos benéficos em suas células e tecidos proporcionados pela suplementação (LEMKE et al., 2021).

Os possíveis efeitos colaterais na aplicação do Protocolo Coimbra em razão das altas doses de vitamina D por períodos prolongados são o excesso de cálcio no sangue

(hipercalcemia) ou na urina (hipercalcúria) e perda de massa óssea. O que é controlado com uma dieta isenta de alimentos lácteos e enriquecidos com cálcio, e exames laboratoriais regulares para garantir que as concentrações normais de cálcio sejam mantidas (LEMKE et al., 2021). Para evitar a perda da massa óssea, os pacientes do protocolo são instruídos a praticar atividades físicas e, quando necessário, são medicados com bifosfonatos prevenção da osteoporose (COIMBRA, 2021; LEMKE et al., 2021).

Apesar das controvérsias sobre as concentrações séricas ideais de vitamina D, sua suplementação deve ser avaliada em razão da alta prevalência de deficiência que a população atualmente apresenta e da sua importância na regulação do sistema imunológico. Isso porque não somente a exposição solar e a alimentação adequada contribuem para uma melhor absorção, diversos fatores genéticos e ambientais podem interferir na sua biodisponibilidade, o que poderá comprometer a saúde das pessoas, principalmente em grupos de risco (AMREIN et al., 2020; RONCHI et al., 2012).

3 METODOLOGIA

O presente estudo é uma revisão integrativa da literatura nacional e internacional. A revisão bibliográfica foi realizada de janeiro à setembro de 2021, conduzida nas bases de dados SCIELO (The Scientific Electronic Library Online) e PUBMED (US National Library of Medicine). Todas as palavras-chave aplicadas foram filtradas para estudos recentemente publicados, com exceção aos artigos de grande relevância para o tema abordado.

A relevância das publicações foi baseada a partir da análise do título, resumo e fatores de impacto. Para as revistas dos respectivos artigos, a classificação de periódicos no quadriênio 2013 a 2016 foi verificada para a área de nutrição, selecionando aqueles que estavam em revistas entre A1 e B3.

Foram considerados artigos publicados na língua inglesa e portuguesa. Após a leitura dos diversos estudos, selecionou-se 6 artigos adicionais considerados pertinentes para a revisão do tema. Para análise dos resultados foram revisados 15 ensaios clínicos com a suplementação de vitamina D. Ensaios clínicos adicionais foram selecionados por meio da leitura cuidadosa das referências dos artigos selecionados.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta revisão, foram analisados quinze ensaios clínicos randomizados com média de duração de intervenção de 2 meses a 3 anos, encontrando desfechos positivos em 80 % dos estudos. Todos foram estudos do tipo duplo-cego realizados em humanos mediante

suplementação de vitamina D. Cada pesquisa apresentou uma dosagem específica. A Tabela 4 apresenta os principais resultados de cada estudo de maneira esquemática. No contexto dos artigos pesquisados e selecionados, os biomarcadores mais avaliados foram: 25 (OH)D; PTH; cálcio; células T; citocinas inflamatórias; PCR; TNF- α ; TGB- β .

Em relação as doses utilizadas para a intervenção, a maior foi testada por Buondonno et al. (2017), sendo uma dose única de 300.000 UI em pacientes com artrite reumatoide (AR). Já Hossein-Nezhad et al. (2013) utilizaram 400 UI por mês em adultos com deficiência de vitamina D, sendo a menor dose observada entre os ensaios clínicos analisados. Observou-se que não há um consenso quanto a dosagem para suplementação diária de Vitamina D.

Os trabalhos evidenciam doses específicas para cada condição clínica, embora nem todos os indivíduos tenham a mesma resposta, o que pode ser explicado pela influência da individualidade metabólica. No entanto, todos os ensaios clínicos que interviram com superdoses de vitamina D obtiveram resultados satisfatórios relacionados ao perfil imunológico dos indivíduos (GONÇALVES-MENDES et al., 2019; MURAI et al., 2021; ECKARD et al., 2018).

Os ensaios clínicos com pacientes infectados pelo vírus da COVID-19 aplicaram altas doses de suplementação, de 200.000 UI (dose única) e 60.000 UI/ dia (LAKKIREDDY et al., 2021; MURAI et al., 2021). Vale ressaltar que em ensaio clínico randomizado, realizado com 237 pacientes no Estado de São Paulo, com idade média de 56,2 anos, hospitalizados com COVID-19, em estado moderado a grave, a administração de uma única alta dose de 200.000 UI de vitamina D3 não reduziu significativamente o tempo de internação (MURAI et al., 2021).

Tabela 4 - Ensaios clínicos sobre a associação de vitamina D e sistema imune

Referências país	n amostral	Objetivo	Caracterização da amostra	Intervenção (tipo, dose e duração)	Principais resultados
Hossein-nezhad <i>et al.</i> , 2013 (EUA)	8	Determinar o efeito da suplementação de vitamina D na ampla expressão gênica dos leucócitos	Adultos, sendo 4 indivíduos com deficiência de vitamina D e os outros quatro sem deficiência de vitamina D	G1: 400 UI de vitamina D3 G2: 2000 UI (n = 5) de vitamina D3 Duração: 2 meses	Foram identificados 17 genes regulados pela vitamina D que se mostraram importantes para a regulação da transcrição, função imune, resposta ao estresse e reparo de DNA
Konijeti <i>et al.</i> , 2016 (EUA)	38	Avaliar se a suplementação de vitamina D3 oral influencia na ativação das células T em humanos com deficiência de vitamina D	Homens e mulheres com alto risco de hipertensão não tratada e deficiência de vitamina D (<25 ng/mL)	G1: Baixa dose de vitamina D3 (400 UI/dia) G2: Alta dose de vitamina D3 (4000 UI/dia) Duração: 6 meses	Vitamina D3 em altas doses reduziu significativamente a ativação das células T CD4 em comparação com a vitamina D3 em baixas doses
Pincikova <i>et al.</i> , 2017 (Suécia)	13	Avaliar o efeito do tratamento de FC com vitamina D nos marcadores solúveis e celulares da ativação imunológica, e comparar o efeito da D2 com a D3	≥ seis anos, com s25OHD total basal <75 mol/L	G1: < 16 anos receberam 35.000 UI D2 ou D3 G2: > 16 anos receberam 50.000 UI D2 ou D3 Duração: três meses	Vitamina D suprimiu a proliferação de células T e a produção de citocinas, apresentando efeitos imunomoduladores na FC
Rolf <i>et al.</i> , 2017 (Holanda)	40	Formular hipótese de que a suplementação de vitamina D3 reduz os sintomas depressivos na EM por meio de suas propriedades imunomoduladoras	Pacientes com EM recorrente entre 37 e 38 anos	G1: 14.000 UI/dia G2: placebo Duração: 48 semanas	Não foram encontradas evidências de redução dos sintomas depressivos
Mansouri <i>et al.</i> , 2017 (Suécia)	36	Avaliar as concentrações de citocinas pró-inflamatórias e micro RNAs em pacientes com DRC moderada, tratados com um análogo ativo da vitamina D	Adultos com DRC moderada	G1: 1 µg de paricalcitol/dia G2: 2 µg de paricalcitol/dia G3: placebo Duração: 12	Redução das citocinas pró-inflamatórias e regulação dos microRNAs

				semanas	
Hornsby <i>et al.</i> , 2017 (Inglaterra)	51	Investigar o efeito da suplementação da vitamina D na resposta imunológica do recém-nascido	Neonatos nascidos de mães suplementadas entre 18 e 39 anos	4400 UI /mês durante o segundo e terceiro trimestre da gravidez	Aumento das respostas de citocinas inatas, maior produção de IL-17A em resposta à estimulação de células T e maior produção de IL-10, associadas à diminuição do desenvolvimento de asma
Buondonno <i>et al.</i> , 2017 (Itália)	70	Avaliar a suplementação da vitamina D na imunodulação da AR inicial	Mulheres > 18 anos	300.000 UI D3, dose única	Melhorou significativamente o efeito do tratamento na saúde global e nos sintomas clínicos em pacientes com AR e reduziu a IL-23
Eckard <i>et al.</i> , 2018 (EUA)	51	Medir os efeitos da suplementação de vitamina D em jovens infectados pelo HIV	18 a 25 anos com infecção por HIV documentada em regime estável por ≥ 12 semanas e com deficiência de vitamina D (<30 ng/mL)	G1: 18.000 UI/mês (dose padrão) G2: 60.000 UI/mês (dose moderada) G3: 120.000 UI / mês (dose alta) Duração: 12 meses	Diminuição da ativação imunológica e dos marcadores de exaustão associados à progressão do HIV (melhores resultados nos indivíduos que receberam a dose alta)
Loeb <i>et al.</i> , 2018 (Vietnã)	1300	Determinar se a suplementação de vitamina D reduz a gripe e outras infecções virais do trato respiratório superior	Crianças de 3 a 17 anos com infecção por influenza confirmada	G1: Vitamina D (14.000 UI/semana) G2: placebo Duração: 8 meses	Redução significativa da infecção de todos os vírus respiratórios, incluindo da influenza
Gonçalves-Mendes <i>et al.</i> , 2019 (França)	38	Avaliar o impacto da suplementação de vitamina D na resposta imune à vacinação contra influenza em idosos com hipovitaminose D	> 65, com deficiência de vitamina D (<30 ng/mL)	G1: 100.000 UI / 15 dias de colecalciferol G2: placebo Duração: 3 meses	Redução significativa das concentrações plasmáticas de TNF- α e IL-6
Arihiro <i>et al.</i> , 2019 (Japão)	223	Avaliar se a suplementação oral de vitamina D reduz a incidência de influenza e infecções respiratórias superiores em pacientes com DII	Pacientes com DII com média de idade de 45 anos	G1: de 500 UI/dia de vitamina D G2: placebo	Diminuição da incidência de infecção respiratória superior
Chahardoliet	40	Investigar o efeito da vitamina D	Mulheres com TH	G1: 50 000 UI de	Redução significativa do

<i>al.</i> , 2019(Irã)		nos autoanticorpos tireoidianos circulantes e no perfil dos hormônios tireoidianos (T4, T3 e TSH) em mulheres com TH		vitamina D/semanaG2: placebo Duração: 3 meses	hormônio anti-Tg Ab e TSH. Não foram observadas alterações significativas nas concentrações séricas dos hormônios T3 e T4
Ganmaa <i>et al.</i> , 2020 (Mongólia)	8.851	Investigar se a suplementação de vitamina D reduz o risco de infecção edoença tuberculosa incidente	Escolares (4 a 9 anos) que tiveram resultados negativos para infecção por <i>M. tuberculosis</i>	G1: 14.000 UI de vitamina D3/semana G2: placebo Duração: 3 anos	Não foram encontradas evidências de redução do risco de infecção tuberculosa
Murai <i>et al.</i> , 2021 (Brasil)	237	Investigar os efeitos de uma única ultra dose de vitamina D3 em pacientes hospitalizados com COVID-19	Média de idade de 56,2 anos, com sintomas moderados ou severos de COVID-19	G1: dose única de 200 000 UI de vitamina D3 dissolvida em 10mL de óleo de amendoim G2: placebo (10 mL de óleo de amendoim)	Aumento das concentrações séricas de 25-hidroxivitamina D
Lakkireddy <i>et al.</i> , 2021 (Índia)	87	Investigar o impacto da terapia Pulse D na redução dos marcadores inflamatórios do COVID-19	Adultos com COVID-19 e hipovitaminose D (< 30 ng/ml)	G1: 60.000 UI de vitamina D/dia e tratamento padrão para COVID-19 G2: apenas tratamento padrão para COVID-19 Duração: 9 a 11 dias (dependendo do IMC)	Redução significativa de todos os marcadores inflamatórios sem quaisquer efeitos colaterais

Fonte: próprio autor, 2021.

AR: artrite reumatoide; DII: doença inflamatória intestinal; DRC: Doença Renal Crônica; EM: Esclerose Múltipla; FC: Fibrose Cística; G1, G2, G3: grupo 1, grupo 2, grupo 3; IMC: Índice de Massa corporal; Terapia Pulse D: suplementação de 60.000 UI de vitamina D na forma de solução nano aquosa; TH: tireoidite Hashimoto; UI: unidades internacionais.

Apesar do resultado do respectivo estudo não apoiar o uso de uma dose elevada de vitamina D3 para o tratamento de COVID-19 moderado a grave, verificou-se, um aumento significativo das concentrações séricas médias de 25-hidroxitaminaD após a intervenção. Nesta amostra, 86,7% dos pacientes do grupo de vitamina D3 atingiram a suficiência de 25-hidroxitamina D ($\geq 30\text{ng/ml}$) em relação a 10,9% no grupo placebo (MURAI *et al.*, 2021).

Já um ensaio clínico, realizado com 87 pacientes com COVID-19 acima de 18 anos, com hipovitaminose D e doença leve a moderada, dividiu os indivíduos em dois grupos: grupo VD (suplementado com vitamina D) e grupo NVD (não suplementado). O grupo VD recebeu dose de 60.000UI/dia de vitamina D3 na forma de solução aquosa durante 8 dias para indivíduos com índice de massa corporal (IMC) de $18-25\text{kg/m}^2$ e 10 dias para indivíduos com $\text{IMC} > 25\text{kg/m}^2$. Os indivíduos do grupo NVD receberam apenas tratamento padrão apenas para COVID-19. Ao término da intervenção, observou-se que a suplementação com colecalciferol reduziu significativamente os marcadores inflamatórios no grupo VD quando comparado ao grupo NVD. Concluiu-se que suplementação de vitamina D de 80-100 ng/ml reduziu efetivamente os marcadores inflamatórios associados à citocinas e à gravidade da COVID-19, sem quaisquer efeitos colaterais, podendo ser adicionada com segurança aos protocolos de tratamento existentes (LAKKIREDDY *et al.*, 2021).

Há embasamento científico suficiente para confirmar que a reposição de vitamina D melhora a imunidade inata, de modo a reduzir a incidência e a gravidade de infecções respiratórias agudas. Para tal efeito, as concentrações séricas de 25 (OH)D3 devem estar no intervalo da suficiência, o qual é crucial para os macrófagos ativá-los no hormônio D (calcitriol), que ativa genes para síntese de fatores antimicrobianos destruidores de vírus como SARS-CoV-2, fungos, bactérias, modulando a resposta imune celular e atenua as citocinas (SIUKA, PFEIFER, PINTER, 2020).

De modo a corroborar com os demais achados promissores, uma revisão sistemática enfatiza que a suplementação da vitamina D, como estratégia terapêutica pode estar associada a benefícios na infecção pelo SARS-CoV-2. Isto porque considera suas propriedades imunológicas, que colaboram com a repressão de vias imunes pró-inflamatórias e estímulo a mecanismos anti-inflamatórios, com melhora nos parâmetros de mortalidade, necessidade de suporte intensivo e oxigenoterapia (PENA *et al.*, 2020).

Apesar das evidências sobre a redução de infecções respiratórias a partir da suplementação de vitamina D, Ganmaa *et al.* (2020) observaram que essa suplementação não resultou em um risco menor de infecção tuberculosa, ou infecção respiratória aguda em

crianças. No entanto, estudos disponíveis relacionados avitamina D e doenças respiratórias em crianças são escassos e muitas vezes a combinam com o uso de outros micronutrientes ocultando assim o seu papel em si.

Os resultados dos estudos apresentados nesta revisão sugerem que a suplementação de vitamina D pode ser benéfica, também, para a melhora da imunidade de indivíduos com doenças autoimunes. A suplementação de vitamina D foi descrita na AR, tireoidite de Hashimoto (TH) e esclerose múltipla (EM). Mulheres com TH, quando suplementadas com doses de 50.000 UI de vitamina D3 por 3 meses, tiveram uma redução significativa do hormônio anti-Tg Ab e TSH (CHAHARDOLI *et al.*, 2019). Enquanto em outro artigo foi analisado a diminuição expressiva do efeito do tratamento na saúde global e nos sintomas clínicos em mulheres com AR suplementadas com vitamina D3 de 300.000 UI em dose única (BUONDONNO *et al.*, 2017). Foi notado que pacientes com EM não tiveram evidências de redução dos sintomas depressivos quando suplementados com vitamina D, com dose de 14.000 UI por semana (ROLF *et al.*, 2017).

Nos últimos anos, a vitamina D e o sistema imune tem sido alvo de inúmeras pesquisas que comprovam que sua função vai além do metabolismo ósseo, uma vez que sua ação sistêmica se deve a expressão do receptor de vitamina D (VDR) em uma ampla variedade de tecidos corporais (MARQUES *et al.*, 2010). O VDR está amplamente expresso na maioria das células imunológicas, incluindo monócitos, macrófagos, células dendríticas, células NK e linfócitos T e B. A vitamina D tem participação no crescimento e na diferenciação das células imunomoduladoras (ILLESCAS-MONTES *et al.*, 2019).

Alguns estudos recentes sugerem que a ampla distribuição de VDR e a abundância de ações biológicas relatadas para 1,25 (OH) podem explicar como a vitamina D poderia reduzir o risco de uma variedade de doenças. Estima-se que a ativação do VDR pode regular direta e/ou indiretamente a expressão de um grande número de genes (0,5-5%) do genoma humano total, ou seja, 100 a 1.250 genes. Um ensaio randomizado que avaliou o impacto da suplementação de vitamina D3 na expressão de genes em células brancas do sangue humano, identificou-se 291 genes cuja expressão foi significativamente aumentada ou diminuída, os quais estavam envolvidos na apoptose, função imunológica, regulação de transcrição, modificação epigenética, resposta ao estresse, atividade do ciclo celular e diferenciação (HOSSEIN-NEZHAD *et al.*, 2013).

Esse achado é consistente com os resultados de Lemke *et al.* (2021), o qual sugere que os polimorfismos dentro dos genes do sistema da vitamina D podem tornar um indivíduo suscetível ao desenvolvimento de baixa responsividade à vitamina D, causando o bloqueio da

sinalização do VDR e o desenvolvimento de doenças autoimunes. Além disso, em razão dessa resistência permanente adquirida à vitamina D, a terapia com altas doses revelou-se benéfica para atingir uma resposta fisiológica adequada no tratamento de pacientes portadores de doenças autoimunes.

A vitamina D também desempenha um papel fundamental na prevenção do estágio de iniciação do câncer, a qual exerce defesas anti-inflamatórias, antioxidantes e processos de reparos ao DNA. Verificou-se, ainda, em um ensaio clínico que o tratamento com suplementação de vitamina D por 12 semanas em pacientes com DRC moderada reduziu consideravelmente as citocinas pró-inflamatórias e microRNAs envolvidos na aterosclerose e inflamação (JEON; SHIN, 2018; MANSOURI *et al.*, 2017).

Alguns medicamentos, como antirretrovirais, são capazes de alterar o metabolismo da vitamina D no corpo humano, de modo que a deficiência deste nutriente em pacientes em terapia antiviral seja prevalente. Uma série de mecanismos são propostos para explicar esta deficiência em pacientes HIV-positivos: o próprio vírus diminui as concentrações de vitamina D por meio da ação de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , inibindo a hidroxilação renal, o consumo de 25 (OH)D pelos macrófagos e linfócitos à medida que a doença progride e o tipo de antirretrovirais usados (CONRADO *et al.*, 2010).

Nessa perspectiva, vale destacar que indivíduos infectados pelo HIV-1 apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de comorbidades associadas ao envelhecimento em relação aos não portadores. Doenças cardiovasculares, deficiência neurocognitiva, doença renal, doenças malignas não definidoras de AIDS e osteoporose são mais prevalentes nos pacientes com a infecção pelo HIV-1 comparados a população geral em qualquer fase da vida, sobretudo com o envelhecimento (ECKARD *et al.*, 2018).

Em ensaio randomizado com jovens de 8 a 26 anos infectados pelo HIV em terapia antirretroviral combinada com concentrações séricas basais de hidroxivitamina D (25 (OH) D) ≤ 30 ng/mL, a suplementação de vitamina D apresentou resultados promissores. Diminuiu os marcadores de ativação/exaustão de células T e ativação de monócitos em jovens infectados pelo HIV, com indivíduos que receberam a dose maior do estudo. A suplementação de vitamina D em altas doses pode, provavelmente, atenuar a ativação/exaustão imunológica que estão associados a progressão da doença pelo HIV, mortalidades e comorbidades relacionadas, bem como servir de terapia adjuvante à terapia antirretroviral (ECKARD *et al.*, 2018).

De modo a endossar os resultados acima, um ensaio randomizado que avaliou por 12 meses a suplementação de 25 (OH) vitamina D de 50.000 UI/semana em 73 pacientes com HIV-1, com deficiência em vitamina D, no Estado de São Paulo. Concluiu-se que uma dose

oral semanal de 50.000 UI foi suficiente para normalizar a deficiência de vitamina com segurança, vez que o uso de retrovirais podem influenciarnegativamente as concentrações de vitamina D e a suplementação se torna necessária como provável complemento para melhorar as células T CD4+, resultandoem maior eficácia do tratamento (ALMEIDA-AFONSO *et al.*, 2021).

Benefícios imunológicos potenciais da administração de altas doses de vitamina D em pacientes infectados pelo HIV foram avaliados em ensaio clínico. Constatou-se que um mês de suplementação de vitamina D restaurou as concentrações plasmáticos suficientemente (>75nmol/l) em 27 de 28 pacientes, sem problemas de segurança. A mudança mais expressiva ocorreu em pacientes com HIV+ HAART +, em que foram observadas frequências aumentadas de células T específicas do antígeno que expressam a proteína inflamatória de macrófagos (MIP)-1 β , uma importante quimiocina bloqueadora anti-HIV, com um aumento concomitante na MIP-1 β , ambos correlacionados significativamente com as concentrações de vitamina D. Além disso, verificou-se, ainda, que a catelicidina plasmática, gene de resposta à vitamina D com ampla atividade antimicrobiana, foi aprimorada (LACHMANN, *et al.*, 2015).

Efeitos imunomoduladores da suplementação de vitamina D também foram observados por Pincikova *et al.* (2017), em pacientes com fibrose cística (FC). A insuficiência de vitamina D ocorre com frequência nesses indivíduos, os quais apresentam riscos constantes de infecções pulmonares e a suplementação pode seruma interessante estratégia terapêutica. Nesse sentido um estudo randomizadorealizado com um protocolo de suplementação de colecalciferol em altas doses, de 300.000 a 500.000UI (dose única), foi eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com FC e insuficiência pancreática (JANZEN *et al.*, 2019). Portanto, os estudos reiteram cada vez mais que as associações entre vitamina D e múltiplas doenças crônicas e degenerativas se atribuem aos efeitos imunomoduladores e antiinflamatório da mesma. No entanto, são necessárias análises mais profundas sobre as doses e o tempo de suplementação usados (ONGARATTO *et al.*, 2018).

Apesar do crescente número de estudos que associem a suplementação de vitamina D e a modulação positiva da imunidade, é importante destacar que a diversidade do tempo de intervenção, as doses variadas e o público-alvo são fatores limitantes na obtenção de resultados que possam explicar os diversos mecanismos eefeitos à longo prazo da vitamina D nos processos de imunidade do corpo humano. Neste sentido, deve-se prosseguir com os estudos a fim de uma melhor elucidação dos mecanismos associados a proteção imunológica, bem como os protocolos adequados a cada condição.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir da análise dos estudos disponíveis na literatura, observou-se um efeito terapêutico da suplementação da vitamina D em doenças imunomediadas. Além disso, a deficiência desta vitamina tem o potencial de influenciar na piora do quadro de algumas doenças autoimunes e inflamatórias, e a adequação das concentrações desta foram importantes para o tratamento e melhora do sistema imunológico de indivíduos acometidos por tais patologias.

A vitamina D, de fato, apresenta um papel essencial na diferenciação das células imunológicas, bem como nos processos da imunidade inata e adquirida. Nestesentido, o estudo evidenciou que dosagens adequadas deste nutriente no organismo estiveram associadas a melhor manejo de doenças infecciosas e inflamatórias, como a COVID-19 e a AIDS; autoimunes, artrite reumatoide, esclerose múltipla, fibrose cística e tireoidite de Hashimoto; além da doença renal crônica.

Diante do exposto, compreender as dosagens e tempo de intervenção adequados a cada situação metabólica e fisiopatológica, é essencial para que possamos extrair todo o potencial terapêutico da vitamina D. Entretanto, deve-se registrar que as recomendações das entidades científicas são limitadas, e normalmente restringem-se as doses sugeridas pelas diretrizes de recomendações nutricionais (DRIs, do inglês, *Dietary Reference Intakes*), do *Institute of Medicine* (IOM). Protocolos recentes e inovadores, tais como o de Coimbra (2021), ainda não apresentam respaldo na comunidade científica e médica, apesar dos resultados promissores.

Neste caso, vale o investimento em estudos de base populacional (prevalência de deficiência, estudos de caso-controle, coortes), clínica (ensaios clínicos com suplementação) e molecular (estudos in vitro e celulares, com vistas a compreensão dos marcadores biológicos), de modo a elucidar todos os fatores associados ao uso terapêutico da vitamina D, com vistas a dosagens e protocolos seguros e eficazes.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA-AFONSO, R.; FINAMOR, D.; FONSECA, L.A.M.; VEIGA, A.P.R.; MONTEIRO, M.A.; MAGRI, M.; CASSEB, J. Efficacy of vitamin D supplementation among persons living with HIV/AIDS in São Paulo city, Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 25, n. 3, p. 1-5, 2021.
- AMREIN, K.; SCHERKL, M.; HOFFMANN, M.; NEUWERSCH-SOMMEREGGER, S.; KÖSTENBERGER, M.; BERISHA, A. T.; MALLE, O. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. **European journal of clinical nutrition**, v. 74, n. 11, p. 1498-1513, 2020.
- ARIHIRO, S.; NAKASHIMA, A.; MATSUOKA, M.; SUTO, S.; UCHIYAMA, K.; KATO, T.; URASHIMA, M. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza and upper respiratory infection in patients with inflammatory bowel disease. **Inflammatory bowel diseases**, v. 25, n. 6, p. 1088-1095, 2019.
- BUONDONNO, I.; ROVERA, G.; SASSI, F.; RIGONI, M.M.; LOMATER, C.; PARISI, S.; D'AMELIO, P. Vitamin D and immunomodulation in early rheumatoid arthritis: A randomized double-blind placebo-controlled study. **PLoS One**, v. 12, n. 6, p. 1-18, 2017.
- CASTRO, L.C.G. The vitamin D endocrine system. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 55, n. 8, p. 566-575, 2011.
- CHAHARDOLI, R.; SABOOR-YARAGHI, A.A.; AMOUZEGAR, A.; KHALILI, D.; VAKILI, A.Z.; AZIZI, F. Can supplementation with vitamin D modify thyroid autoantibodies (Anti-TPO Ab, Anti-Tg Ab) and thyroid profile (T3, T4, TSH) in Hashimoto's thyroiditis? A double blind, Randomized clinical trial. **Hormone and Metabolic Research**, v. 51, n. 5, p. 296-301, 2019.
- COIMBRA, C. G. **O Protocolo**. In: COIMBRA, C. G. Site "Protocolo Coimbra". São Paulo, 24 de abril de 2021. Disponível em: <https://www.coimbraprotocol.com/the-protocol-1?lang=pt>. Acesso em: 24 abril 2021.
- CONRADO, T.; MIRANDA-FILHO, D.B.; BANDEIRA, F. Vitamin D deficiency in HIV-infected individuals: one more risk factor for bone loss and cardiovascular disease? **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 54, n. 1, p. 118-122, 2010.
- ECKARD, A. R.; O'RIORDAN, M.A.; ROSEBUSH, J.C.; LEE, S.T.; HABIB, J.G.; RUFF, J.H.; MCCOMSEY, G.A. Vitamin D supplementation decreases immune activation and exhaustion in HIV-1-infected youth. **Antiviral therapy**, v. 23, n. 4, p. 315, 2018.
- FÉLIZ, D.A.; ANDRADE, R.P.; ROSÁRIO, K.D. Influência da vitamina D na saúde humana. **Revista de Iniciação Científica e Extensão**, v. 2, n. 3, p. 163-166, 2019.
- GALVÃO, L. O.; GALVÃO, M.F.; REIS, C.M.S.; BATISTA, C.M.D.A.; CASULARI, L.A. Considerações atuais sobre a vitamina D. **Placa de circuito de doble cara para CCTV PCB con la ISO y la SGS**, v. 50, n. 4, p. 324-332, 2013.
- GANMAA, D.; UYANGA, B.; ZHOU, X.; GANTSETSEG, G.; DELGEREKH, B.;

ENKHMAA, D.; MARTINEAU, A. R. Vitamin D supplements for prevention of tuberculosis infection and disease. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 4, p. 359-368, 2020.

GIUDICI, K. V.; PETERS, B. S. E; MARTINI, L. A. **Vitamina D**. 2. São Paulo: ILSI Brasil. 2018.

GONÇALVES-MENDES, N.; TALVAS, J.; DUALÉ, C.; GUTTMANN, A.; CORBIN, V.; MARCEAU, G.; VASSON, M.P. Impact of vitamin D supplementation on influenza vaccine response and immune functions in deficient elderly persons: a randomized placebo-controlled trial. **Frontiers in immunology**, v. 10, n. 65, p. 1-12, 2019.

HORNSBY, E.; PFEFFER, P.E.; LARANJO, N.; CRUIKSHANK, W.; TUZOVA, M.; LITONJUA, A.A.; HAWRYLOWICZ, C. Vitamin D supplementation during pregnancy: Effect on the neonatal immune system in a randomized controlled trial. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 141, n. 1, p. 269-278, 2018.

HOSSEIN-NEZHAD, A.; SPIRA, A.; HOLICK, M.F. Influence of vitamin D status and vitamin D3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial. **PloS one**, v. 8, n. 3, p. 1-13, 2013.

ILLESCAS-MONTES, R.; MELGUIZO-RODRÍGUEZ, L.; RUIZ, C.; COSTELA-RUIZ, V.J. Vitamin D and autoimmune diseases. **Life sciences**, v. 233, n. 5, p. 1-8 ,2019. JUNIOR, E.P.S. Epidemiologia da deficiência de vitamina D. **Revista Científica doITPAC**, Araguaina, v. 4, n. 3, p. 10-15, 2011.

JANZEN, K.M.; SAKON, C.; LEHMAN, A.; SOMMER, B.; BROWN, C. High-dose Cholecalciferol Supplementation in Adults with Cystic Fibrosis. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 39, n. 9, p. 874-880, 2019.

JEON, S.; SHIN, E. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. **Experimental & molecular medicine**, v. 50, n. 4, p. 1-14, 2018.

KONIJETI, G.G.; ARORA, P.; BOYLAN, M.R.; SONG, Y.; HUANG, S.; HARRELL, F.; CHAN, A.T. Vitamin D supplementation modulates T cell-mediated immunity in humans: results from a randomized control trial. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 101, n. 2, p. 533-538, 2016.

KRATZ, D.B.; SILVA, G.S.; TENFEN, A. Deficiência de vitamina D (25OH) e seu impacto na qualidade de vida: uma revisão de literatura. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 50, n. 2, p. 118-23, 2018.

LACHMANN, R.; BEVAN, M.A.; KIM, S.; PATEL, N.; HAWRYLOWICZ, C.; VYAKARNAM, A.; PETERS, B.S. A comparative phase 1 clinical trial to identify anti-infective mechanisms of vitamin D in people with HIV infection. **AIDS (London,England)**, v. 29, n. 10, p. 1127, 2015.

LAKKIREDDY, M.; GADIGA, S.G.; MALATHI, R.D.; KARRA, M.L.; RAJU, I.P.M.; CHINAPAKA, S.; KANDAKATLA, M. Impact of daily high dose oral vitamin D therapy on the inflammatory markers in patients with COVID 19 disease. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1-8, 2021.

LEGARTH, C.; GRIMM, D.; WEHLAND, M.; BAUER, J.; KRÜGER, M. The impact of vitamin D in the treatment of essential hypertension. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 2, p. 1-14, 2018.

LEMKE, D.; KLEMENT, R.J.; SCHWEIGER, F.; SCHWEIGER, B.; SPITZ, J. Vitamin D Resistance as a Possible Cause of Autoimmune Diseases: A Hypothesis Confirmed by a Therapeutic High-Dose Vitamin D Protocol. **Frontiers in Immunology**, v. 12, n. 1, p. 1-11, 2021.

LOEB, M.; DANG, A.D.; THIEM, V.D.; THANABALAN, V.; WANG, B.; NGUYEN, N.B.; PULLENAYEGUM, E. Effect of Vitamin D supplementation to reduce respiratory infections in children and adolescents in Vietnam: A randomized controlled trial. **Influenza and other respiratory viruses**, v. 13, n. 2, p. 176-183, 2019.

MAEDA, S.S.; BORBA, V.Z.; CAMARGO, M.B.R.; SILVA, D.M.W.; BORGES, J.L.C.; BANDEIRA, F.; LAZARETTI-CASTRO, M. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 58, n. 3, p. 411-433, 2014.

MANSOURI, L.; LUNDWALL, K.; MOSHFEGH, A.; JACOBSON, S.H.; LUNDAHL, J.; SPAAK, J. Vitamin D receptor activation reduces inflammatory cytokines and plasma MicroRNAs in moderate chronic kidney disease—a randomized trial. **BMC nephrology**, v. 18, n. 1, p. 1-7, 2017.

MARQUES, C.D.L.; DANTAS, A.T.; FRAGOSO, T.S.; DUARTE, A.L.B.P. A importância das concentrações de vitamina D nas doenças autoimunes. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 3, p. 67-80, 2010.

MURAI, I.H.; FERNANDES, A.L.; SALES, L.P.; PINTO, A.J.; GOESSLER, K.F.; DURAN, C.S.; PEREIRA, R.M. Effect of a single high dose of vitamin D3 on hospital length of stay in patients with moderate to severe COVID-19: a randomized clinical trial. **Jama**, v. 325, n. 11, p. 1053-1060, 2021.

NOBS, S.P.; ZMORA, N.; ELINAV, E. Nutrition Regulates Innate Immunity in Health and Disease. **Annual review of nutrition**, v. 40, n. 1, p. 189-219, 2020.

ONGARATTO, R.; ROSA, K.M.D.; ELOI, J.C.; EPIFANIO, M.; MAROSTICA, P.; PINTO, L. A. Associação entre hipovitaminose D e frequência de exacerbações pulmonares em crianças e adolescentes com fibrose cística. **Einstein**, v. 16, n. 1, p. 1-6, 2018.

PENA, H.C.; TAKAHASHI, V.T.; MORAES, F.D.; SANTOS, F.L.; DUTRA, J.K.S. Suplementação de vitamina d: uma estratégia no combate à covid-19? Nutrição – Centro Universitário, Brasília, 2021.

PEREIRA-SANTOS, M.; CARVALHO, G.Q.; COUTO, R.D.; DOS SANTOS, D.B.; OLIVEIRA, A.M. Vitamin D deficiency and associated factors among pregnant women of a sunny city in Northeast of Brazil. **Clinical Nutrition ESPEN**, v. 23, n. 1, p. 240-244, 2018.

PILZ, S.; ZITTERMANN, A.; TRUMMER, C.; THEILER-SCHWETZ, V.; LERCHBAUM,

E.; KEPPEL, M.H.; PANDIS, M. Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence. **Endocrine connections**, v. 8, n. 2, p. 27-43, 2019.

PINCIKOVA, T.; NILSSON, K.; MOEN, I.E.; KARPATI, F.; FLUGE, G.; HOLLSING, A.; HJELTE, L. Inverse relation between vitamin D and serum total immunoglobulin G in the Scandinavian Cystic Fibrosis Nutritional Study. **European journal of clinical nutrition**, v. 65, n. 1, p. 102-109, 2011.

PINCIKOVA, T.; PAQUIN-PROULX, D.; SANDBERG, J.K.; FLODSTRÖM-TULLBERG, M.; HJELTE, L. Vitamin D treatment modulates immune activation in cystic fibrosis. **Clinical & Experimental Immunology**, v. 189, n. 3, p. 359-371, 2017.

RODRIGUES, C.P.F.; FONSECA, L.F.R.; NEUMANN, K.R.S.; MORAIS, P.B. O papel da vitamina D no sistema imunológico e suas implicações na imunidade inata e adquirida. **Interação**, v. 21, n. 1, p. 249-269, 2021.

ROLF, L.; MURIS, A.H.; BOL, Y.; DAMOISEAUX, J.; SMOLDERS, J.; HUPPERTS, R. Vitamin D3 supplementation in multiple sclerosis: Symptoms and biomarkers of depression. **Journal of the neurological sciences**, v. 378, n. 5, p. 30-35, 2017.

RONCHI, F. C.; SONAGLI, M.; RONCHI, M.G.C. Prevalência de Hipovitaminose D em população de consultório médico. **Revista do Médico Residente**, v. 14, n. 3, p. 1-10, 2012.

SIMONEAU, T.; SAWICKI, G.S.; MILLIREN, C.E.; FELDMAN, H.A.; GORDON, C.M. A randomized controlled trial of vitamin D replacement strategies in pediatric CF patients. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 15, n. 2, p. 234-241, 2016.

SIUKA, D.; PFEIFER, M.; PINTER, B. Vitamin D supplementation during the COVID-19 pandemic. In: **Mayo Clinic Proceedings**, v. 95, n. 8, p. 1804-1805, 2020.

ZMIJEWSKI, Michal A. Vitamin D and human health. **International Journal of Molecular Science**, v. 20, n. 1, p. 1-6, 2019.