



A RELAÇÃO DA VITAMINA D COM O LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Lucas Tavares Cruz de Albuquerque (1); Maria Elizabeth Pereira Nobre (2)

¹ Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte (FMJ), lucastavares47@gmail.com

² Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte (FMJ), bethpnh2@hotmail.com

Resumo: A vitamina D, conceitualmente, trata-se de um pré-hormônio. Além do seu papel no metabolismo do cálcio, este composto participa da síntese de antibióticos naturais pelas células de defesa, síntese de interleucinas inflamatórias, modulação da autoimunidade, controle da pressão arterial, regulação na multiplicação e diferenciação celular. A interação da vitamina D com o sistema imunológico vem sendo alvo de um número crescente de pesquisas nos últimos anos. Vários estudos epidemiológicos demonstraram que a deficiência de vitamina D pode estar associada a uma maior incidência de doenças autoimunes, incluindo o lúpus eritematoso sistêmico. Desta forma, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica sobre a relação da vitamina D, destacando seu papel imunomodulador, com o lúpus eritematoso sistêmico. Para a pesquisa, utilizou-se levantamento de artigos que versassem sobre a temática, nas bases dados Medline, Scielo, Lilacs, utilizando como decs: vitamina D, lúpus eritematoso sistêmico e hipovitaminose D. Os estudos selecionados indicaram uma maior prevalência de deficiência e insuficiência de vitamina D, devido a diversos fatores, nos pacientes com lúpus. Nestes pacientes, a deficiência de vitamina D está relacionada com uma maior atividade da doença, risco de doenças cardiovasculares, osteoporose e fadiga. A suplementação com vitamina D pareceu melhorar a atividade doença, aumentar células TCD4⁺ virgens e T reguladoras e diminuir as citocinas inflamatórias, células B e autoanticorpos. No entanto, ainda não há diretrizes sobre a ingestão adequada de vitamina D para os pacientes com lúpus. Assim, é necessário mais pesquisas acerca da melhor dosagem de vitamina D para os pacientes com lúpus eritematoso sistêmico no intuito de uma melhora na sua condução.

Palavras-chave: Vitamina D, lúpus eritematoso sistêmico, hipovitaminose D.

INTRODUÇÃO

A vitamina D, conceitualmente, trata-se de um pré-hormônio, apesar de ser nominada vitamina. (MAEDA et al., 2014). Atribui-se principalmente à vitamina D a importante função de regular a fisiologia osteomineral, sobretudo do metabolismo do cálcio. No entanto, este composto participa na homeostase de outros diversos processos celulares como a síntese de antibióticos naturais pelas células de defesa, síntese de interleucinas inflamatórias, modulação de autoimunidade, controle da pressão arterial e participa da regulação nos processos de multiplicação e diferenciação celular, desta forma, também é atribuído o papel antioncogênico (CASTRO, 2011). A vitamina D possui mais de 900 genes-alvos potenciais que correspondem a 3% do genoma humano, logo, muitas de suas ações no corpo humano ainda não foram descobertas (ESERIAN, 2013).

A principal fonte de vitamina D é representada pela formação endógena na camada espinhosa da epiderme após a exposição à radiação ultravioleta B (UVB) através da luz solar.



Esta síntese endógena pode sofrer interferências de diversos fatores, por exemplo: a região geográfica, latitude, estações de ano, hábitos culturais, exposição solar e uso prolongado do protetor solar. Uma fonte alternativa é a dieta e correspondem a apenas 20% da necessidade corporal de vitamina D (OLIVEIRA et al., 2014). Na alimentação, a vitamina D pode ser encontrada no óleo de fígado de bacalhau e peixes gordurosos entre eles o salmão, atum e a cavala (MAEDA et al., 2014).

As duas principais formas de vitamina D são a vitamina D₂ (ergocalciferol) e a vitamina D₃ (colecalfiferol). No entanto, vitamina D₃ é a única forma que se encontra naturalmente em seres humanos e em outros animais (DING et al., 2012). Na epiderme, quando exposto à radiação UVB, o 7-desidrocolesterol, precursor da vitamina D, é convertido em pré-vitamina D₃. Esta molécula, em um intervalo de 48 horas, sofre um rearranjo molecular dependente de calor, resultando no colecalfiferol. Para evitar a superprodução de vitamina D após exposições solares prolongadas, a pré-vitamina D₃ pode ser metabolizada em 2 compostos biologicamente inertes, os quais são o luminosterol e taquisterol (MARQUES et al., 2010).

Para que exerça influência sobre o metabolismo mineral e outras funções fisiológicas, é indispensável que a vitamina D seja convertida em seu hormônio ativo. Dessa forma, o colecalfiferol é transportado no sangue pela proteína de ligação da vitamina D (PLD) para o fígado. Neste órgão, a vitamina D sofre hidroxilação, catalisada por uma ou mais enzimas do citocromo P450, originando a 25-hidroxivitamina D (25(OH)D). A 25(OH)D é a principal forma de armazenamento da vitamina D. Nas células do túbulo contorcido proximal do rim, a 25(OH)D é metabolizada pela enzima 1- α -hidroxilase em 1,25-di-hidroxivitamina D (1,25(OH)₂D₃) ou calcitriol, sua forma biologicamente ativa (INDA FILHO; MELAMED, 2013).

As ações biológicas da forma ativa da Vitamina D são mediadas através do receptor de vitamina D (VDR), um fator de transcrição pertencente à família de receptores nucleares, que regula a transcrição de DNA em RNA. A 1,25(OH)₂D₃ liga-se ao VDR levando a alteração conformacional e formação do complexo transcricional hormônio-receptor. Este complexo se associa a um dos receptores retinoide X (RXR), o receptor nuclear para ácido retinóico, formando heterodímeros que atuam em uma sequência de DNA nos genes alvos, denominada elemento-resposta da vitamina D (VDRE). Após a dimerização com o RXR, o heterodímero recruta complexos de proteínas moduladoras que induzem a ativação ou repressão gênica (ABBAS, 2017). Portanto, a 1,25-di-hidroxivitamina D modula a transcrição de genes específicos.



Atualmente, pesquisas e experiências em laboratório evidenciaram a presença de 1- α -hidroxilase em tecidos não-renais e, desta forma, a síntese de calcitriol em tecidos não-renais (INDA FILHO; MELAMED, 2013). A existência da hidroxilação extrarrenal da vitamina D origina o calcitriol que atua de maneira autócrina e parácrina, exercendo ações que incluem a inibição da proliferação celular, promoção da diferenciação celular e regulação imunológica. Além disso, o RVD é expresso em vários tecidos como cérebro, coração, pele, intestino, gônadas, próstata, mamas e células imunológicas, além de ossos, rins e paratireoide (MARQUES et al., 2010).

Para avaliar se existem níveis adequados da vitamina D, deve ser mensurada a concentração plasmática de 25(OH)D. A forma ativa da vitamina D, 1,25(OH)₂D₃, não é indicada para essa finalidade, pois: a meia-vida da 1,25(OH)₂D₃ é de apenas 4 horas, enquanto a da 25(OH)D, cerca de duas semanas; a concentração de 25(OH)D é 1000 vezes maior do que a da forma biologicamente ativa; e, no caso de deficiência de vitamina D, os níveis séricos da 1,25(OH)₂D₃ são mantidos dentro dos níveis normais, visto que existe um aumento compensatório na secreção do paratormônio (PTH), o que induz o rim a aumentar a produção de 1,25(OH)₂D₃ (MARQUES et al., 2010).

Mesmo que não haja um consenso acerca da concentração ideal de vitamina D, a maioria dos pesquisadores concorda que o nível plasmático de 25(OH)D deve ser acima de 50 nmol/L, apesar de que também exista recomendação de dosagens de 75 ou 100 nmol/L. Já a deficiência de vitamina D é considerada quando os níveis séricos estão abaixo de 25 nmol/L, sendo que grande parte da população mundial apresenta deficiência independentemente de idade, etnia e localização. No Brasil, estudos realizados em variadas sub-populações demonstraram a prevalência de baixos níveis plasmáticos de 25(OH)D em 51,5% dos adolescentes, 40 a 58% em adultos e 42 a 83% em idosos (ESERIAN, 2013).

Baseado na produção de vitamina D em células do sistema imunológico e na presença de VDR em tecidos que não estão relacionados com a fisiologia óssea, as propriedades imunorreguladoras da vitamina D tem sido cada vez mais especificadas. Entre as principais funções imunomoduladoras da vitamina D, destacam-se: regulação da diferenciação e ativação de linfócitos CD4; aumento do número e função das células T reguladoras (Treg); inibição *in vitro* da diferenciação de monócitos em células dendríticas; diminuição da produção das citocinas *IFN- γ* , *IL-2* e *TNF- α* , a partir de células Th1 e estímulo da função células Th2 *helper*; inibição da produção de *IL-17* a partir de células Th17; e, estimulação de células T NK *in vivo* e *in vitro* (MARQUES et al., 2010). Além disso, diminui a expressão de



moléculas do complexo de histocompatibilidade (MHC) de classe II e de moléculas coestimuladoras (CD40, CD80, CD83, CD86) (BELLAN; PIRISI; SAINAGHI, 2015).

Estudos epidemiológicos revelaram que a deficiência de vitamina D pode estar associado a um maior risco de neoplasia de cólon e de próstata, infecções e doenças cardiovasculares (MARQUES et al., 2010). Atualmente, dados atuais ligam a deficiência de vitamina D a muitas doenças autoimunes (MOHAMMED et al., 2016).

As doenças autoimunes são caracterizadas pela perda da homeostase imune resultando no reconhecimento de autoantígenos seguido pela destruição do tecido corporal por células imunes. Uma combinação de fatores genéticos, epidemiológicos e ambientais contribui para o desenvolvimento de doenças autoimunes. Um fator importante pode ser representado por níveis insuficientes de Vitamina D, uma vez que diversos estudos epidemiológicos sugerem uma associação entre deficiência de vitamina D e uma maior incidência de doenças autoimunes, incluindo Lúpus Eritematoso Sistêmico (PRIETL et al., 2013).

Assim, o objetivo deste trabalho é realizar uma revisão de literatura sobre a relação da vitamina D, destacando seu papel imunomodulador, com o Lúpus Eritematoso Sistêmico.

METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa de revisão de literatura realizada nos meses de fevereiro a abril de 2017. Desta forma, foram consultadas as bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline), Scientific Eletronic Library Online (Scielo) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), utilizando-se os descritores: vitamina D, Lúpus Eritematoso Sistêmico e hipovitaminose D.

Os artigos selecionados seguiram os seguintes critérios de inclusão: a) estudos que relacionassem a vitamina D com o Lúpus Eritematoso Sistêmico; b) artigos originais e de revisões; c) artigos com texto completo disponível online; d) artigos publicados entre os anos de 2009 e 2017. Foram excluídos do estudo dissertações, teses, monografias e trabalhos não publicados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica de origem autoimune, pois se apresenta pela produção de vários autoanticorpos devido a uma disfunção do sistema imune, acometendo vários órgãos e sistemas. Sua etiologia não é esclarecida, porém de acordo com os estudos já realizados parece haver relação com fatores genéticos, ambientais, hormonais e imunológicos (SOUZA et al., 2014). Além disso, o LES acomete



principalmente mulheres em idade fértil, sendo a proporção entre mulheres e homens aproximadamente 9:1 (MARINHO; TAVEIRA; VASCONCELOS, 2017)

Vários mecanismos fisiopatológicos foram identificados em pacientes com LES. Estes incluem apoptose aberrante e depuração defeituosa de materiais apoptóticos, tais como autoantígenos nucleares e imunocomplexos pelos macrófagos e sistema complemento; aumento da maturação das células dendríticas mieloides que estimulam o desenvolvimento das células T em células Th17; e função defeituosa das células Treg levando à hiperatividade das células Th e ativação das células B autorreativas que produzem autoanticorpos (MOK, 2013).

Uma série de linhas de evidência sugere que a vitamina D tem ação inibitória em muitas das anormalidades associadas ao LES. A vitamina D poder estar relacionado com a regulação para baixo (*downregulation*) da resposta imune de Th1 e proliferação de células B ativadas e com a regulação para cima (*upregulation*) das células Treg. Em pacientes com LES, o calcitriol inibiu a maturação de células dendríticas e expressão dos genes induzidos por IFN- α . Em um estudo mais recente, no qual 20 pacientes com LES que apresentavam deficiência de vitamina D foram suplementados com vitamina D, demonstrou que a repleção de vitamina D induziu um aumento nas células TCD4⁺ virgens e nas células Treg, e uma diminuição nas células Th1, Th17, B de memória e anticorpos anti-DNA (YAP; MORAND, 2014). Ritterhouse et al., (2011) descobriram que a deficiência de vitamina D (25(OH)D < 20 ng/ml) está associada com o aumento sérico de IFN- α e maior ativação de células B, que poderão contribuir para aumento da produção de autoanticorpos dirigidos contra os ácidos nucleicos, em paciente com LES.

Os pacientes com LES são mais propensos a desenvolverem hipovitaminose D devido a diversos fatores. Em primeiro lugar, pacientes com LES são fotossensíveis pelo que a exposição aos raios UVB pode desencadear ou pelas crises sistêmicas do LES. Como resultado, são aconselhados a evitar exposição a luz solar e aplicar filtro solar durante atividades ao ar livre. Em segundo, os pacientes com LES geralmente tem comprometimento renal e a hidroxilação de vitamina D em sua forma ativa pode ser interrompida em uma doença renal. Um estudo, realizado na Tailândia, analisou a relação entre a vitamina D plasmática em pacientes com Nefrite Lúpica (NL): 108 pacientes foram divididos em 03 grupos que consistiam em LES ativo com NL, LES ativo sem NL e LES inativo. Os autores deste estudo descobriram que os pacientes com LES e NL apresentaram níveis menores significativos de vitamina D do que nos outros dois grupos, sugerindo que a nefrite predispõe a deficiência de vitamina D. Em terceiro, drogas utilizadas no tratamento do Lúpus podem



diminuir os níveis séricos de vitamina D. O uso crônico de corticoides reduz a absorção intestinal e acelera a degradação de 25-hidroxivitamina D e 1,25-di-hidroxivitamina D pelo aumento da ação da enzima 24 α -hidroxilase. Os pacientes que tomam glicocorticoides podem necessitar de doses mais altas de suplementação de vitamina D para manter níveis adequados de vitamina D. Além disso, os pacientes também fazem o uso de hidroxicloroquina. Há suspeitas que esta substância impeça a conversão de 25(OH)D em 1,25(OH)₂D₃ (YAP; MORAND, 2014).

A vitamina D por ser um hormônio esteroide possui diversas funções em diferentes sistemas, exercendo essas funções por meio do seu receptor RVD que é amplamente distribuído no organismo, principalmente no sistema imune (FRAGOSO et al., 2012). No LES, o RVD sofre polimorfismo alterando sua funcionalidade e influenciando na regulação da autoimunidade. O gene do receptor RVD quando sofre os vários tipos de polimorfismos pode exercer papel de risco para o LES. Segundo uma recente metanálise baseada em conclusões anteriores, o alelo Bsmll B do RVD pode ser um fator de risco para o início da doença na população em geral, enquanto que, nos asiáticos, o genótipo FokI FF apresenta-se como fator de risco para o surgimento da doença (YAP; MORAND, 2014).

Os pacientes com LES são mais dispostos a ter aterosclerose em uma idade precoce e têm uma maior taxa de incidência padronizada para trombose arterial em comparação com a população em geral. Níveis baixos de vitamina D foram associados a certos fatores de risco ateroscleróticos em pacientes com lúpus (MOK, 2013). Wu et al. (2009) estudaram 181 pacientes com LES e demonstraram que a baixa concentração sérica de vitamina D estava associada com pressão arterial diastólica, colesterol LDL e índice de massa corpórea (IMC).

A deficiência de vitamina D também apresenta maior risco de osteoporose para os pacientes com LES. Níveis séricos baixos de vitamina D diminui a absorção intestinal de cálcio e induz a desmineralização óssea. Um estudo longitudinal examinou 38 pacientes com LES e descobriu que aqueles com deficiência de vitamina D (<20ng/ml) demonstraram densidade mineral óssea do colo do fêmur menor em comparação com os que apresentavam insuficiência (21-30 ng/ml). Após 2 anos de suplementação com a vitamina D, houve uma tendência para o aumento da densidade mineral naqueles que eram inicialmente insuficientes em comparação com os que eram deficientes (MOK, 2013).

Frequentemente, os pacientes com LES apresentam níveis maiores de fadiga. Mais de 50% dos pacientes apresentam como seu sintoma mais incapacitante (YAP; MORAND, 2014). Ruiz-Irastorza et al. (2010) realizaram um estudo com 80 pacientes com LES e



demonstram uma correlação negativa entre os níveis de 25 (OH)D e a escala análoga visual (VAS) que mede a fadiga.

Abaza et al. (2016) em seus estudos para estimar a prevalência de deficiência de vitamina D em pacientes com LES e sua relação com a doença, observaram as concentrações séricas de 25(OH)D em 60 pacientes com LES e 30 saudáveis do grupo de controle. Níveis significativamente menores foram encontrados em pacientes com LES (6,9-17,6 ng/mL) em relação aos do grupo controle (28,7-79,0 ng/mL). A prevalência de insuficiência e deficiência de vitamina D foi detectada em 73,3% e 23,3%, respectivamente. A vitamina D teve uma correlação negativa com o índice de atividade da doença (SLEDAI), *Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)* e fadiga.

Na pesquisa realizada por Eloi et al. (2017) objetivou-se avaliar a prevalência de vitamina D em pacientes com LES e investigar a associação entre concentração total, livre e biodisponível de vitamina D e atividade da doença. Um total de 142 pacientes (71,4%) tinham níveis plasmáticos de 25(OH)D inferiores a 30 ng/ml. A concentração sérica total de 25(OH)D está associada à atividade da doença categorizada pelos 5 grupos do SLEDAI. A concentração de 25-hidroxivitamina D foi maior entre os pacientes com SLEDAI 1-5 e menor naqueles com atividade severa da doença (SLEDAI \geq 20). Entretanto, não foi observada diferença significativa para a proteína de ligação da vitamina D (PLD), vitamina D livre e biodisponível.

Em estudo transversal realizado por Souza et al. (2014) foram reunidos 45 pacientes com LES e 24 indivíduos saudáveis sem a doença com o objetivo de avaliar a associação entre insuficiência de vitamina D, LES e inflamação. Foi observado que, nos pacientes lúpicos, a insuficiência de vitamina D foi prevalente, em 55% dos casos, e está associado a níveis superiores de IL-6 comparado ao grupo de pacientes com LES com suficiência de vitamina D e ao grupo sem a doença.

A suplementação de vitamina no LES pode até ser mais relevantes do que outras doenças autoimunes, já que 80% dos pacientes são fotossensíveis. Dois estudos com pacientes com LES, um com a suplementação de 2000 UI de vitamina D por dia e o outro com a suplementação de 50.000 UI por semana, demonstraram uma diminuição da atividade da doença, do número de autoanticorpos e da fadiga. Contudo, a concentração de Interferon (IFN) tipo I permaneceu inalterada por 12 semanas (DANKERS et al., 2017).

De acordo com Abou-Raya, Abou-Raya e Helmi (2012) em estudo randomizado realizado para avaliar a atividade do LES antes e depois da suplementação com vitamina D e o papel dessa vitamina nos processos inflamatórios e hemostáticos. Concluiu-se que essa



vitamina tem potencial papel imunossupressor e anti-inflamatório, e a hipovitaminose D contribui para a inflamação crônica e o estado trombolítico. Os achados dos autores revelam que os pacientes que receberam suplementação de colecalciferol oral numa dose de 2000 UI por dia durante 12 meses, comparado aos pacientes do grupo placebo, tiveram melhora da atividade da doença e melhora dos marcadores inflamatórios (IL-1, IL-6, IL-18 e TNF- α) e hemostáticos (fibrinogênio, fator de *von Willebrand*). Além disso, a proporção de pacientes com vitamina D insuficiente caiu de 69% para 19% no último mês.

Em um estudo prospectivo, 20 pacientes com LES com atividade da doença leve a moderada e insuficiência de vitamina D foram suplementados com doses elevadas sob a forma de colecalciferol (100.000 UI por semana durante 4 semanas, seguido por 100.000 UI por mês durante 6 meses). A concentração plasmática de 25(OH)D aumentou no final da pesquisa. Foi observado também um aumento preferencial de células TCD4⁺ virgens e Treg, e uma diminuição de células Th1 e Th17 efectoras, células B e anticorpos anti-DNA (MOK, 2013).

Atualmente, ainda não há diretrizes sobre a dosagem específica de suplementação de vitamina D aos pacientes com LES. O Colégio Americano de Reumatologia sugere uma ingestão de 800-1000 UI por de vitamina D em pacientes com uso inicial de corticoides. Também se observa que os corticosteroides podem atrapalhar a absorção de vitamina D, assim, doses mais elevadas de vitamina D podem ser necessárias para atingir níveis séricos adequados. Outros fatores podem ser considerados como pigmentação da pele, IMC, exposição ao sol e localização geográfica. Uma posição australiana sobre a vitamina D e saúde dos ossos no tratamento da deficiência de vitamina D é a dose diária de 3000-5000 UI durante 6 a 12 semanas seguido pela manutenção de 1000-2000 UI por dia (YAP; MORAND, 2014).

Baseando-se em recentes estudos, o LES foi a única doença em que há um amplo estudo sobre o impacto da suplementação no tratamento, os resultados são promissores, porém mais estudos devem ser feitos antes de utilizar a vitamina D no tratamento desses pacientes (DANKERS et al., 2017).

CONCLUSÃO

Nos últimos anos, foi dado uma maior atenção à funções não calcêmicas da vitamina D. As evidências sugerem que vitamina D pode ter um papel importante na regulação do sistema imune e na prevenção de doenças autoimunes. Nos lúpus eritematoso sistêmico, a vitamina D pode estar relacionada com a diminuição de células de defesa pró-inflamatórias, citocinas e



autoanticorpos. A hipovitaminose D é comumente observada em pacientes com lúpus devido a diversos fatores. Vários estudos demonstraram que baixos níveis séricos de vitamina D se relacionam com uma maior atividade da doença, risco de doenças cardiovasculares, osteoporose e fadiga. A suplementação com vitamina D, nos pacientes com LES, pareceu melhorar a atividade da doença e os marcadores inflamatórios e mostra uma tendência para melhora clínica subsequente. Contudo, não há diretrizes sobre a ingestão adequada para os pacientes com LES. Portanto, são necessárias mais pesquisas acerca da melhor dosagem de vitamina D para os pacientes com lúpus no intuito de melhora de sua condição.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABAZA, Nouran M. et al. Vitamin D Deficiency in Egyptian Systemic Lupus Erythematosus Patients: How Prevalent and Does It Impact Disease Activity?. **Integrative Medicine Insights**, [s.l.], v.11, p.27-33, set. 2016.

ABBAS, Manal A. Physiological functions of Vitamin D in adipose tissue. **The Journal Of Steroid Biochemistry And Molecular Biology**, [s.l.], v. 165, p.369-381, jan. 2017.

ABOU-RAYA, Anna; ABOU-RAYA, Suzan; HELMII, Madihah. The Effect of Vitamin D Supplementation on Inflammatory and Hemostatic Markers and Disease Activity in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Randomized Placebo-controlled Trial. **J Rheumatol**, [s.l.], v. 40, n. 3, p.265-272, mar. 2013.

BELLAN, Mattia; PIRISI, Mario; SAINAGHI, Pier Paolo. Osteoporose na artrite reumatoide: papel do sistema vitamina D/hormônio paratireóideo. **Rev Bras Reumatol**, [s.l.], v. 55, n. 3, p.256-263, maio 2015.

CASTRO, Luiz Claudio Gonçalves de. O sistema endocrinológico vitamina D. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 55, n. 8, p.566-575, nov. 2011.

DANKERS, Wendy et al. Vitamin D in Autoimmunity: Molecular Mechanisms and Therapeutic Potential. **Frontiers In Immunology**, [s.l.], v. 7, n.4 p.1-26, jan. 2017.

DING, Cherlyn et al. Vitamin D signalling in adipose tissue. **British Journal Of Nutrition**, [s.l.], v. 108, n. 11, p.1915-1923, out. 2012.

ELOI, Marina et al. 25-Hydroxivitamin D Serum Concentration, Not Free and Bioavailable Vitamin D, Is Associated with Disease Activity in Systemic Lupus Erythematosus Patients. **Plos One**, [s.l.], v.12, n.1, p.1-10, jan. 2017.

ESERIAN, Jaqueline Kalleian. Papel da vitamina D no estabelecimento e tratamento de transtornos neuropsiquiátricos. **Rev. Ciênc. Méd. Biol.**, Salvador, v. 12, n. 2, p.234-238, mai./ago. 2013.

FRAGOSO, Thiago Sotero et al. Níveis séricos de 25-hidroxivitamina D3 e sua associação com parâmetros clínicos e laboratoriais em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. **Revista Brasileira de Reumatologia**, [s.l.], v. 52, n. 1, p.60-65, fev. 2012.



INDA FILHO, Antonio Jose; MELAMED, Michal Leora. Vitamina D e doença renal. O que nós sabemos e o que nós não sabemos. **J Bras Nefrol**, [s.l.], v. 35, n. 4, p.323-331, 2013.

MAEDA, Sergio Setsuo et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 58, n. 5, p.411-433, jul. 2014.

MARINHO, António; TAVEIRA, Mariana; VASCONCELOS, Carlos. Topics on vitamin D in systemic lupus erythematosus: analysis of evidence and critical literature review. **Immunologic Research**, [s.l.], p.1-7, fev. 2017

MARQUES, Cláudia Diniz Lopes et al. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. **Rev Bras Reumatol**, [s.l.], v. 50, n. 1, p.67-80, fev. 2010.

MOHAMMED, H. Alhassan et al. Immunomodulatory and Immunosuppressive Roles of 1 α ,25(OH) $_2$ D $_3$ in Autoimmune Diseases. **Scandinavian Journal Of Immunology**, [s.l.], v. 85, n. 2, p.95-103, fev. 2017.

MOK, Chi Chiu. Vitamin D and systemic lupus erythematosus: an update. **Expert Review Of Clinical Immunology**, [s.l.], v. 9, n. 5, p.453-463, maio 2013.

OLIVEIRA, Vanessa de et al. Influência da vitamina D na saúde humana. **Acta Bioquím Clín Latinoam**, La Plata, v. 48, n. 3, p.339-347, 2014.

PRIETL, Barbara et al. Vitamin D and Immune Function. **Nutrients**, [s.l.], v. 5, n. 7, p.2502-2521, jul. 2013.

RITTERHOUSE, L. L. et al. Vitamin D deficiency is associated with an increased autoimmune response in healthy individuals and in patients with systemic lupus erythematosus. **Annals Of The Rheumatic Diseases**, [s.l.], v. 70, n. 9, p.1569-1574, maio 2011.

RUIZ-IRASTORZA, Guillermo et al. Changes in vitamin D levels in patients with systemic lupus erythematosus: Effects on fatigue, disease activity, and damage. **Arthritis Care & Research**, [s.l.], v. 62, n. 8, p.1160-1165, mar. 2010.

SOUZA, Viviane Angelina de et al. Associação de hipovitaminose D com Lúpus Eritematoso Sistêmico e inflamação. **J Bras Nefrol**, [s.l.], v. 36, n. 4, p.430-436, 2014.

WU, Peggy W. et al. 25-hydroxyvitamin D and cardiovascular risk factors in women with systemic lupus erythematosus. **Arthritis & Rheumatism**, [s.l.], v. 61, n. 10, p.1387-1395, out. 2009.

YAP, Kristy S.; MORAND, Eric F. Vitamin D and systemic lupus erythematosus: continued evolution. **International Journal Of Rheumatic Diseases**, [s.l.], v. 18, n. 2, p.242-249, dez. 2014.