FACULDADE REBOUÇAS
BACHARELADO EM FARMÁCIA

BENEFÍCIOS DA VITAMINA D FRENTE A DOENÇAS AUTOIMUNES: ÊNFASE NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

JARDENIA DE OLIVEIRA NETO PESSOA

Campina Grande 2023

JARDENIA DE OLIVEIRA NETO PESSOA

BENEFÍCIOS DA VITAMINA D FRENTE A DOENÇAS AUTOIMUNES: ÊNFASE NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Trabalho de conclusão de curso na modalidade *artigo científico*, apresentado como requisito para obtenção do título de bacharel em Farmácia Generalista pela Faculdade Rebouças de Campina Grande.

Orientador(a): Profa. Drª JÉSSICA CABRAL DE ANDRADE

Campina Grande 2023

JARDENIA DE OLIVEIRA NETO PESSOA

BENEFÍCIOS DA VITAMINA D FRENTE A DOENÇAS AUTOIMUNES: ÊNFASE NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Trabalho de Conclusão de Curso na modalidade *Artigo Cientifico*, apresentado como requisito para obtenção do título de Bacharel em Farmácia pela Faculdade Rebouças.

DATA DA AVALIAÇÃO: 05 de junho de 2023.

BANCA EXAMINADORA:

Jéssica Cabral de Andrade

Profª. Drª. Jessica Cabral de Andrade

(Orientadora - Faculdade Rebouças)

Profª. Drª. Luciana de Luna Costa

(Examinadora Interna - Faculdade Rebouças)

Nathália Alexandra de Oliveira Cartaxo

Profª. Drª. Nathália Alexandra de Oliveira Cartaxo

(Examinadora Interna - Faculdade Rebouças)

AGRADECIMENTOS

Meus agradecimentos primeiramente a Deus por ter me sustentado até aqui, dando-me graças para superar todos os obstáculos, mesmo dentro de todas as minhas limitações, Ele se mostrou Deus em todo momento. Levo para minha vida a promessa que Ele me fez: ¨E o SENHOR te guiará continuamente, e fartará a tua alma em lugares secos, e fortificará teus ossos; e serás como *um* jardim regado e como *um* manancial cujas águas nunca faltam¨. Isaias 58-11.

Agradeço a minha família em especial minha mãe Sebastiana de Oliveira, por ser o exemplo de mulher guerreira e meu porto seguro, meus filhos Luan Oliveira Nascimento e Ester de Oliveira Pessoa, que são os motivos de não desistir dos meus objetivos, meu esposo José Adriano Pessoa, aquele que foi meu ajudador nessa trajetória a quem amo, meu irmão Jakson José de Oliveira, aquele que sempre acreditou em mim, sendo cada um desses suporte para minha história.

Meus agradecimentos a Prof: Drª. Jéssica Cabral por toda paciência, por sua tranquilidade e seu profissionalismo, minha eterna gratidão, a Prof: Drª. Luciana Luna por acreditar em mim desde o primeiro período da graduação, por ser exemplo de inteligência e superação, minha gratidão a Deus por sua vida. Ao Prof: Dr Gessenildo Cardoso por mostrar que dentre tudo aquilo que te nos dá medo podemos superar. A Prof: Valeska Lucena que com seu comprometimento e dinâmica consegue deixar tudo mais leve.

E minhas amigas, Marcela Karolyne, Morgana Roberta, Alzira Maria e Kalyene Fernandes, por cada conselho e cumplicidade nesses cinco anos de graduação.

RESUMO

A vitamina D é um hormônio esteroide que ajuda o corpo a regular o equilíbrio do cálcio, a formação e a reabsorção óssea. Essa também regula os intestinos, rins e glândulas paratireoides por meio de interações de cálcio. A substância é reconhecida pelos profissionais médicos como essencial, sendo responsável pela saúde óssea, importante para prevenir doenças como raquitismo em crianças, osteoporose em adultos, além de garantir nossa primeira linha de defesa contra microrganismos nocivos, coordena o sistema imunológico inato, que entra em ação assim que um organismo invade nosso corpo. Em quantidades adequadas, a suplementação vitamínica ajuda o organismo a defender o corpo contra invasões sem que haja efeitos prejudiciais. Em contrapartida, ocorre que, em baixos níveis de vitaminas podem tornar o corpo suscetível a doenças infecciosas. Diante da importância farmacológica da vitamina D, foco deste estudo, objetivamos esta pesquisa, analisar os benefícios da substância no organismo humano e suas implicações no contexto de doenças autoimunes, em especial na esclerose múltipla. Trata-se de uma revisão bibliográfica da literatura, realizada em bases de dados científicos, tais como em periódicos disponíveis no PubMed, LILACS e Scielo. Tivemos como descritores: Doenças Desminielizantes, Recaídas Esclerose Múltiplas, Deficiências de vitaminas. Ao concluirmos nossa pesquisa, observamos que os trabalhos mostram que os colecalciferol e ergocalciferol não apenas reduzem o risco, mas também podem ser úteis no tratamento de doenças autoimunes, influenciando de forma positiva na homeostase do indivíduo

Palavras-chave: Doenças Desminielizantes, Deficiências de vitaminas, Recaídas na Esclerose Múltipla.

ABSTRACT

Vitamin D is a steroid hormone that helps the body regulate calcium balance and bone formation and resorption. It also regulates the intestines, kidneys and parathyroid glands through calcium interactions. The substance is recognized by medical professionals as essential, being responsible for bone health, important to prevent diseases such as rickets in children, osteoporosis in adults, in addition to guaranteeing our first line of defense against harmful microorganisms, it coordinates the innate immune system, which enters into action as soon as an organism invades our body. In adequate amounts, vitamin supplementation helps the body defend the body against invasions without harmful effects. On the downside, it turns out that low levels of vitamins can make the body susceptible to infectious diseases. Given the pharmacological importance of vitamin D, the focus of this study, we aimed to analyze the benefits of the substance in the human body and its implications in the context of autoimmune diseases, especially in multiple sclerosis. This is a bibliographic review of the literature, carried out in scientific databases, such as in journals available in PubMed, LILACS and Scielo. We had as descriptors: vitamin D, autoimmune diseases, multiple sclerosis. As we concluded our research, we noted that work indicates that cholecalciferol and ergocalciferol not only reduce the risk, but may also be useful in the treatment of autoimmune diseases, positively influencing the homeostasis of the individual.

Keywords: Demineralizing Diseases, Vitamin Deficiencies, Relapses in Multiple Sclerosis.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 8

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA 10

2.1 Sistema imunológico e doenças autoimunes 10

2.2 Esclerose múltipla, mecanismo e tratamento 11

2.3 Benefícios e importância da vitamina D 12

2.4 Uso da vitamina D na regulamentação da imunidade 13

2.5 Vitamina D uma coadjuvante no tratamento da esclerose múltipla 17

3 METODOLOGIA 19

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO 20

4.1 Dados obtidos 20

5 DISCURSSÃO 22

6 CONCLUSÃO 25

REFERÊNCIAS 26

1 INTRODUÇÃO

As doenças autoimunes se manifestam pela perda da homeostase imunológica, o que resulta em danos aos tecidos/órgãos por células auto reativas do sistema imunológico. Essas doenças consistem em interações entre fatores como predisposições ambientais, hormonais e genéticas, ou seja, fatores internos e externos. (LEVIN, et al., 2013).

A doença autoimune indica a ocorrência de uma ou mais falhas no funcionamento deste sistema, e diante disso, o organismo passa a reconhecer células próprias como antígenos. Alterações nas respostas imunes refletem na perda da tolerância aos antígenos próprios, sendo considerado um importante fator de risco para os indivíduos afetados (ABBAS, et al., 2015).

Estipula-se que 2.8 milhões de pessoa convivem com a esclerose múltipla. (ABEM, 2020). Como o grupo de doença não tem mais de uma causa definida, o seu diagnóstico geralmente é tardio e de difícil reconhecimento, com isso os danos teciduais podem estar avançados e na maior parte das vezes comprometendo o funcionamento orgânico (COSTA, et al., 2019).

A Esclerose Múltipla (EM) é caracterizada por ser uma doença inflamatória rara, que avança lentamente, neurodegenerativa e que afeta o sistema nervoso central (SNC). Especificamente no Brasil, a EM afeta 8,6 pessoas a cada 100 mil habitantes (GAMA, et al., 2015). A Esclerose Múltipla acomete vários indivíduos em todo o mundo e está correlacionada à etnia e fatores genéticos. (MIRANDA, et al., 2021).

Um dos agravamentos da esclerose múltipla pode estar relacionado a deficiência do colecalciferol. O mesmo, deve ser administrado em pacientes com EM, pois, a mesma parece diminuir os efeitos da doença. (LEVIN, et al., 2013).

A vitamina D é um termo usado para se referir a um nutriente e hormônio. É normalmente encontrado em alguns alimentos, como peixes gordurosos e óleos de fígado de peixe, que os humanos normalmente não consomem. No entanto, ao contrário de outros nutrientes, a substância não existe naturalmente em nenhum de nossos alimentos. (ALVES, et al., 2021).

A 25OHVITD foi descoberta em 1925, Adolf Windaus, um cientista alemão, liderou um grupo de pesquisadores que isolaram duas formas desse nutriente: o colecalciferol ou vitamina D3 e o ergocalciferol ou vitamina D2. Ela tem muitos e

profundos efeitos sobre o sistema imunológico. Sabe-se que a deficiência da mesma está diretamente ligada ao desenvolvimento de doenças autoimunes (PINHEIRO, 2015).

A deficiência de Colecalciferol é observada em pacientes com doença inflamatória intestinal e pode estar relacionada à gravidade da doença. Baixos níveis de colecalciferol, e ergocalciferol também foram observados em pacientes com tireoidite de Hashimoto autoimune e também observados em pacientes com esclerose sistêmica, especialmente na forma difusa da doença. (MAEDA, et al., 2014).

De acordo com o American College of Endocrinology, as evidências dos benefícios da manutenção de níveis adequados de vitamina D não se limitam aos ossos, e o suplemento demonstrou ser seguro nas doses recomendadas. Portanto, recomenda definir a deficiência de vitamina D em crianças e adultos como uma concentração de 25(OH)D menor ou igual a 20 ng/mL; deficiente, variando de 21 a 29 ng/mL, é suficiente, maior ou igual a 30 ng/mL. Também mostra que a concentrações de 25(OH)D de 40 a 60 ng/mL são ideais sendo até 100 ng/mL consideradas seguras. (LETICIA., et. al 2013).

Por possuir uma grande importância no organismo, a 25OHVITD possui enzimas metabolizadoras que podem atuar em uma variedade e tipos celulares, principalmente as células do sistema imunológico. Por ser uma vitamina lipossolúvel possui desempenho de imunomodulação, dessa forma, possui importante influência frente doenças autoimunes, alergias e infecções respiratórias (PINHEIRO, 2015).

O presente estudo consistiu-se em uma pesquisa bibliográfica de observação direta, além de uma abordagem reflexiva sobre o tema abordado. O objetivo da pesquisa foi baseado em estudos exploratórios. Procedendo uma análise dos benefícios da vitamina D no organismo humano; descrever o contexto farmacológico da vitamina D nos portadores de doenças autoimune, em especial na esclerose múltipla, esclarecendo fatores que contribuem e corroboram com a eficácia de uso e tratamento com a mesma.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Sistema imunológico e doenças autoimunes

A imunidade compreende um grupo de respostas realizadas pelo nosso organismo frente a um antígeno, podendo ser classificadas em inata ou adaptativa. Os antígenos configuram moléculas consideradas em grande parte das vezes um agente patogênico. A doença autoimune indica a ocorrência de uma ou mais falhas no funcionamento deste sistema, e diante disso, o organismo passa a reconhecer células próprias como antígenos. Alterações nas respostas imunes refletem na perda da tolerância aos antígenos próprios, sendo considerado um importante fator de risco para os indivíduos afetados (ABBAS, et al., 2015).

O sistema imunológico é constituído por células e moléculas responsáveis pela proteção contra as doenças infecciosas. Dessa forma, as práticas e cuidados de saúde são essenciais, como a alimentação adequada, bem como a prática de exercícios físicos, entre outros, que geram o fortalecimento imunológico para o indivíduo (DUARTE, et al.,2010).

A perda do equilíbrio imunológico, é uma característica da doença autoimune, levando à destruição de tecidos e órgãos por essas células que tem função auto reativas e suscetibilidade, incluindo os fatores de riscos sendo ambiental e epidemiológico (SANTOS, et al., 2011). Estima-se que as doenças autoimunes afetem entre 5% e 8% da população brasileira (LEVIN, et al., 2013).

Dentre os meios celulares e moleculares ligados a doenças autoimunes o mais simples é a mimetização de antígenos exógenos com moléculas endógenas, que causam confusão no momento de apresentação de antígenos aos linfócitos B. Outro fator importante na patogênese da autoimunidade são: 1) deleção (remoção de linfócitos T auto-reativos por apoptose no timo durante a maturação), 2) anergia (não responsividade do sistema imune a células apresentadores de autoantígenos, evitando a evolução de uma resposta humoral) e 3) supressão (contenção dos linfócitos auto-reativos por citocinas produzidas por outros linfócitos) (BOLON, 2012).

2.2 Esclerose múltipla, mecanismo e tratamento

A esclerose múltipla (EM) é uma doença autoimune do sistema nervoso central (SNC) caracterizada por infiltração linfocítica focal, degradação da bainha de mielina periaxonal, astrogliose, ativação microglial e aumento difuso da neurodegeneração (HAUSER, et al., 2012). A sua denominação, “múltipla” deve-se à desmielinização que ocorre em múltiplas placas e em diferentes áreas da substância branca do sistema nervoso central (SNC) (NOLTE, 2009)

As mulheres são as mais afetadas que os homens. (BRASIL, 2012.) São estimados, pelo atlas, pelo menos 2,8 milhões de casos da doença no mundo, e 40 mil casos no Brasil, causando alto impacto na qualidade de vida dos pacientes, mesmo nas fases iniciais da doença (ABBEM, 2020). Embora a etiologia da EM seja desconhecida, acredita-se que fatores como tabagismo, infecções prévias pelo vírus Epstein-Barr, e níveis séricos baixos de vitamina D, possam desencadear a doença em pacientes geneticamente suscetíveis (ASCHERIO. et al (2010); SUMMERDAY, et al., (2012)

Um dos principais sintomas que levam a uma diminuição da qualidade de vida nessa população são as alterações na locomoção (LAROCCA, 2011). A EM se manifesta em dois subtipos: remitente-recorrente ou não progressiva (se manifesta em 4 surtos/recaídas, com recuperação parcial ou total das lesões) e; progressiva (podendo ser progressiva desde o seu começo ou evoluir da forma remitente recorrente para a forma progressiva) (PRZYBEK, et al., 2015).

O tratamento para os pacientes de esclerose múltipla com imunomoduladores, e com imunossupressores, mudou o trajeto da doença nos últimos anos. O Ministério da Saúde tem por responsabilidade pela liberação desses medicamentos. Além do mais, esse órgão, também, instituiu a distribuição gratuita para o tratamento por meio do Sistema Único de Saúde (SUS). (RENAME, 2022)

Com a elevação da demanda na prescrição desses medicamentos e por possuírem alto custo, houve a elaboração de protocolos e recomendações para o seu uso, sendo estes o processo de inclusão ou exclusão de portadores ao tratamento (RENAME, 2022). O quadro 1 mostra alguns medicamentos utilizados.

Quadro 1. Principais medicamentos.

Princípio ativo	Linhas tratamento
Aletuzumabe	1º linha
Fumarato de Dimetila	1º linha
Cloridrato de Fingolimode	1º linha
Natalizumabe	2º linha
Rituximabe	1º e 2º linha

Fonte: Rename. 2022.

2.3 Benefícios e importância da vitamina D

A vitamina D desempenha muitas funções importantes no corpo humano ajudando a manter os níveis de cálcio e fósforo, regulando sua produção, aumentando a absorção intestinal de cálcio, reduzindo os gastos renais e aumentando a reabsorção óssea. Além disso, facilita o transporte de cálcio, a síntese de proteínas e a velocidade de contração das células musculares esqueléticas (LEVIN, et al., 2013).

O 1,25-dihidroxicolecalciferol (vitamina D) tem ação em outros locais no organismo, como cérebro, coração, pâncreas, células mononucleares, linfócitos ativados e pele, ou seja, onde houver necessidade de regulação (HOLICK, et al 2012; COMINETTI, et al, 2009).

Embora seja denominada vitamina, um número significativo de pesquisadores tem sugerido que teoricamente se trata de um pró-hormônio. Associado ao paratormônio (PTH), ambas têm importantes funções reguladores da homeostase do cálcio e metabolismo ósseo (MAEDA, et al., 2014). A baixa ingestão de cálcio e o hormônio paratireoide (PTH) estimulam a hidroxilação renal e aumentam o nível de calcitriol no sangue (SCHLINGMANN, et at., 2011)

Pode ser produzida endogenamente ou obtida de fontes exógenas, a partir da dieta e/ ou suplementação. Estima-se que 80 a 90% da vitamina D corpórea seja obtida através da síntese cutânea, e apenas 10 a 20% provenientes da dieta (CASTRO, 2011).

Por ser esteróis lipossolúveis, a vitamina D têm um papel fundamental na modulação da função imunológica, com consequências importantes na manutenção

da saúde e na ocorrência de doenças, particularmente as autoimunes (TAKAHASHI, et al., 2021).

A deficiência pode levar a complicações, tais como problemas cardiovasculares, infecções e neoplasias, podendo também aumentar o risco de doenças autoimunes, colesterol elevado e nefro litíase. Alguns outros componentes vitais estão associados à saúde imunológica e atuam concomitantemente com a vitamina D sendo estes o ácido fólico, Magnésio, Cobre, Ferro, Zinco e aminoácidos (PEREIRA, et al., 2008).

2.4 Uso da vitamina D na regulamentação da imunidade

A vitamina D tem sido usada para tratar infecções por mais de 150 anos. Em 1849, Williams relatou resultados benéficos do uso de óleo de fígado de bacalhau, uma excelente fonte de vitamina D, no tratamento de pacientes com tuberculose (WILLIAMS, et al., 1849). Com base na produção ectópica de vitamina D em células do sistema imunológico e na presença de RVD (Receptor vitamina D) em tecidos não relacionados com a fisiologia óssea, as propriedades imunoreguladoras da vitamina D têm sido cada vez mais bem caracterizadas. (CUTOLO, et al., 2009).

A radiação solar, em especial a Ultravioleta B (UVB), é a única fonte endógena para a produção da vitamina, sendo vantajosa quando comparada às fontes exógenas, que são os alimentos (MODIN, et al., 2020). Esse fato associado a evidente deficiência da vitamina na população global, incentivou a iniciativa de suplementar o nutriente em inúmeros alimentos como: queijos, leites, sucos e cereais industrializados (SUMMERDAY, et al., 2012). No quadro 2 podemos verificar os alimentos com maior concentração de vitamina D.

Quadro 2: Cinco alimentos com alta concentração de vitamina D

Ranking	Alimentos	Concentração em UI/ml
1°	**Óleo de fígado de bacalhau**	400-1000 UI/1 colher de chá de D3
2°	**Salmão fresco selvagem**	600-1000 UI/100 ml D3
3°	**Salmão fresco cativeiro**	100-1000 UI/ 100 ml D3
4°	**Salmão enlatado**	300-600 UI/ 100 ml D3
5°	**Sardinha enlatada**	300 UI/ 100 ml D3

Fonte: Adaptado de Modin, et. al, (2020)

De maneira geral, o efeito da vitamina D no sistema imunológico se traduz no aumento da imunidade inata associado a uma regulação multifacetada da imunidade adquirida. (KRONER, et al.,2015). A substância 1,25-diidroxi-vitamina D (colecalciferol), está diretamente relacionada na regulação da imunidade inata, pois fortalece o sistema de defesa do organismo contra microrganismos patogênicos e modula o sistema imune adaptativo, afetando diretamente a ativação dos linfócitos T e o fenótipo e a função de apresentação de antígenos, especialmente as células dendríticas (ALVES, et al., 2013).

Estudos apontam que há relação entre vitamina D e as doenças autoimunes, uma vez que a vitamina exerce também a função de prevenção e tratamento dessas patologias. Dentre as suas funções está a diferenciação celular, inibição do crescimento e a própria modulação do sistema imune (MARQUES, et al. 2010)

A vitamina D é conhecida por ter efeitos imunomoduladores em uma variedade de células imunes, incluindo células T e células dendríticas, cada uma dessas células imunes expressa o RDV e produz as enzimas 1-α-hidroxilase e 24-hidroxilase e, portanto, é capaz de produzir localmente o 1,25(OH) 2 D 3 ativo. A substância, aparentemente, tem um efeito direto nas células B e suprime a produção de imunoglobulinas (PINHEIRO, 2015);

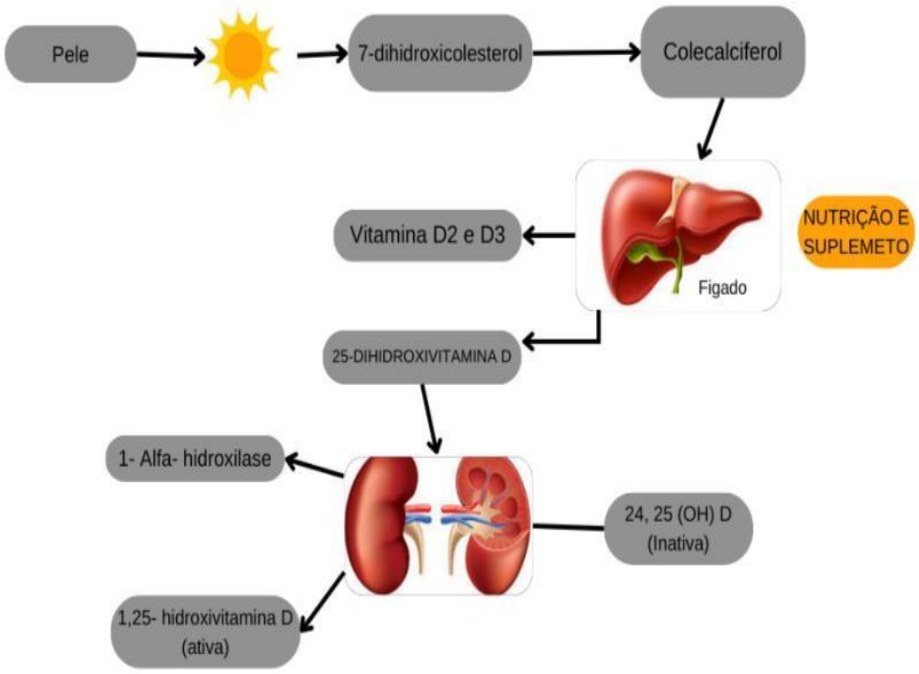
SANTOS, et al., (2011), mostrou que a vitamina D é eficaz para a absorção do cálcio e por isso influencia diretamente no metabolismo e composição da matriz óssea. Sendo assim, é sintetizada pela pele através dos raios UVA, UVB ou pela alimentação. O autor afirma que vários fatores influenciam a centralização de vitamina D no plasma, dentre estes estão à incidência de radiação solar, que varia com a latitude e com a

estação do ano, a cor da pele, obesidade, os hábitos culturais de cada população, como a vestimenta e a alimentação, a gravidez e o envelhecimento.

Embora parte da síntese dessa vitamina seja proveniente a exposição solar, deve-se ter cautela quanto a exposição a raios UVA e UVB, uma vez que o excesso a essas radiações pode trazer malefícios ao organismo, como por exemplo o surgimento de alguns tipos de câncer (REICHRATH, 2009).

As duas formas da vitamina D, colecalciferol e ergocalciferol, (Figura.1) obtidas da exposição ao sol e na dieta, respectivamente, são formas inativas da vitamina D e são enzimaticamente convertidas para a 25-hidroxivitamina D (25(OH)D). A 25(OH)D então sofre uma segunda hidroxilação, principalmente nos rins, para a forma ativa da vitamina D (1,25- dihidroxivitamina D) (ASCHERIO, et al., 2010).

Figura 1: Síntese da vitamina D

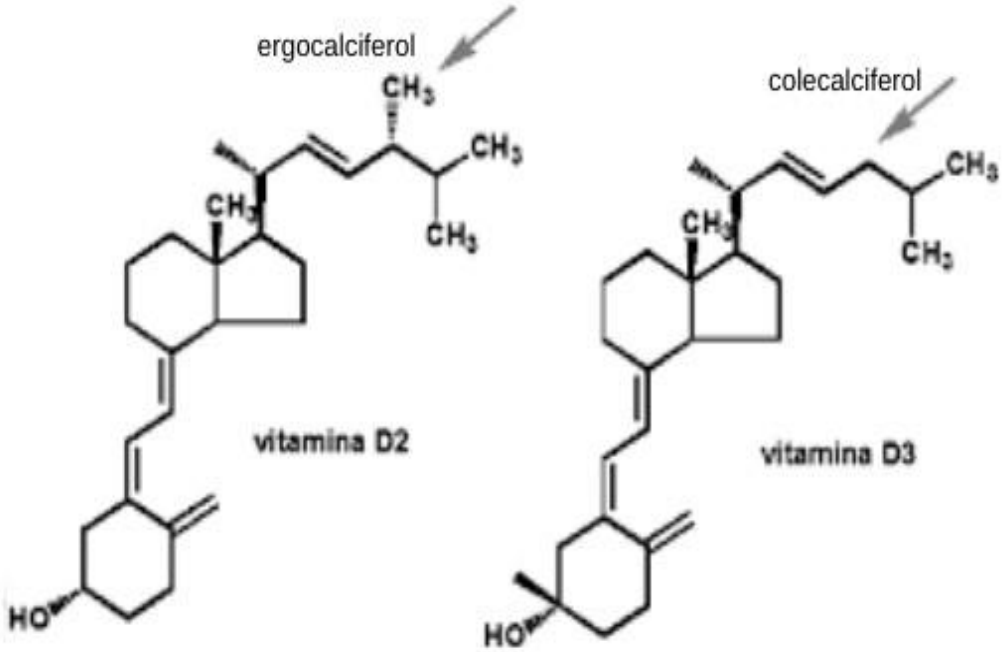


Fonte: Adaptado de LINDH et al., 2012.

A 1-α-hidroxilase extra-renal não é regulada positivamente pelo paratormônio (PTH), portanto a produção de 1,25(OH)2D3 depende da concentração do substrato 25(OH)D3 e pode ser regulada por sinais inflamatórios como lipopolissacarídeos e citocinas. As células do sistema imunológico que expressam o RVD e contêm 1-αhidroxilase são macrófagos, células T, células dendríticas, monócitos e células B (MARQUES, et al., 2010).

As duas moléculas são bem semelhantes, ergocalciferol difere do colecalciferol por possuir uma dupla ligação entre os carbonos 22 e 23 e um grupo metil no carbono 24, como mostra a Figura 2. Ambos são sintetizados por intermédio da energia advinda da fotólise (radiação solar) sobre os seus precursores: ergosterol (vitamina D2) e 7-DHC (vitamina D3). Após a ingestão pelo homem, ambas seguem a mesma via de metabolização no fígado para dar origem à 25-hidroxivitamina D, como podemos ver na Figura 2. (PEIXOTO, et al., 2012).

Figura 2: Moléculas inativa (ergocalciferol) e ativa (colecalciferol) Vitamina D.



Fonte: Peixoto, et al. 2012.

A vitamina D ativada pode ser um tratamento eficaz frente a artrite reumatoide, estudos epidemiológicos apontaram uma associação negativa entre os níveis de vitamina D e a prevalência dessas doenças (MAEDA, et al., 2014). Outras doenças autoimunes que estão sendo correlacionadas com a deficiência de vitamina D são a encefalite autoimune, os lúpus sistêmicos, a doença inflamatória intestinal e a tireoidite autoimune (MOURA, et al., 2020).

2.5 Vitamina D uma coadjuvante no tratamento da esclerose múltipla

A esclerose múltipla (EM) é uma doença neurodegenerativa autoimune, mediada por linfócitos T específicos. A disfunção neurológica resulta de alterações focais no sistema nervoso central (SNC), resultando em desmielinização, perda de oligodendrócitos e dano axonal. Normalmente, a esclerose múltipla é caracterizada por exacerbações e remissões (remitente-recorrente) seguidas por um curso progressivo secundário (GOMES, et al., 2013).

Após o diagnóstico, a expectativa de vida fica em torno de 25 a 35 anos, dependendo do nível de lesão. Com essa faixa de sobrevida, foram iniciados os estudos com novos imunossupressores para o tratamento da EM (CARVALHO, 2013). Na atualidade, existem diversos medicamentos que tratam a doença, como: Teriflunomida, Natalizumabe, Furamato de Dimetila, Fingolimode, Baricitinibe, Agatioprima, Alemtuzumab, Rituximabe, Acetato de Glatirâmer, Betainterferona 1α e 1b. No entanto, o tratamento com esses tipos de medicamentos não possui efeito curativo, os profissionais médicos trabalham monitorando os sintomas, prevenindo um grande impacto sobre as atividades corriqueiras do paciente (RENAME 2022).

Com relação à doença, o início de sua primeira fase é discreto, sendo determinada por sintomas transitórios que duram entre cinco dias e uma semana. Essas características fazem com que o indivíduo não dê importância às primeiras manifestações clínicas da doença, já que os sintomas são transitórios (BATISTA SANTOS, 2022). Os pacientes com EM possuem, como principal sintoma, a fadiga, impedindo assim a realização das atividades do dia a dia (SILVA, et al., 2014). Com a progressão da EM o curso clínico toma a forma de episódios de surto e remissão de duração variável (de semanas até meses ou anos), caracterizados por déficits

neurológicos, seguidos de recuperação parcial gradual das funções neurológicas. Essas recaídas tendem a diminuir à medida que a doença progride (KUMAR, et al., 2010).

A suplementação de vitamina D tanto no início quanto na no decorrer da EM pare

ce provocar efeitos benéficos no controle da progressão das incapacidades e na atenuação da atrofia cerebral sofrida por essa população (FITZGERALD, et al., 2015),

Os pacientes acometidos com a EM normalmente apresentam baixos níveis de 25hidroxivitamina D, o que evidencia que a doença pode aumentar quando a exposição à radiação ultravioleta B é limitada. Adicionalmente, tem-se verificado que os indivíduos com EM apresentam baixos níveis séricos de vitamina D2 durante as crises, comparativamente com os estados de remissão. A exposição solar durante todas as fases da vida pode beneficiar os doentes com EM, embora o aumento da exposição solar na infância possa apresentar ainda mais benefícios (TAKAHASHI, et al., 2021).

De maneira mais simples, a vitamina D opera através do receptor nuclear VDR, que funciona como um tipo de “interruptor genético”, ativando o seu receptor VDR, que migra para o núcleo da célula, e exerce seus efeitos regulatórios ligando-se a sequências específicas do DNA (FELDMAN, et al., 2017). E ainda atua como um mecanismo de remielinização dos neurônios (FUENTE, et al., 2015).

A vitamina D pode agir prevenindo ou causando regressão da evolução, a EM quando associada a outros medicamentos, sendo eles, anti-inflamatórios e imunomoduladores, quando coadministrados diariamente concomitante ao natalizumab (Tysabri®), há uma redução do número de recorrência dos sintomas (LAURSEN, et al., 2016)

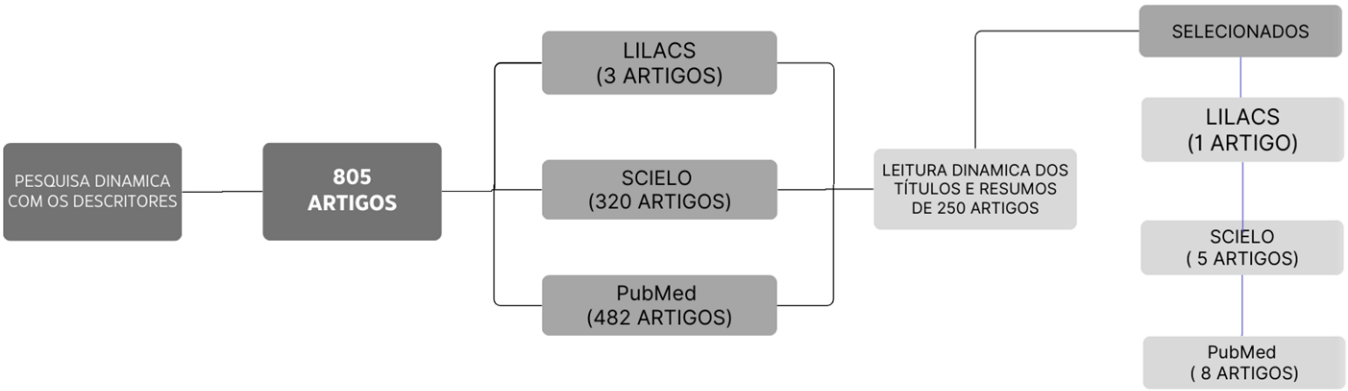
São sugeridas que altas concentrações sanguíneas de vitamina D exercem efeito protetivo durante o curso da EM (LAURSEN, et al., 2016). Todavia, a vitamina D quando administrada em doses elevadas pode desencadear reações como: náusea, dor de cabeça e diarreia, também podendo causar a hipercalcemia, levando assim depósitos de cálcio nos rins, endurecimento de artérias (TAKAHASHI, et al., 2021).

3 METODOLOGIA

Para este trabalho, realizamos uma pesquisa bibliográfica de caráter exploratório, sendo realizada uma busca pelos artigos que retratavam: Os benefícios da Vitamina D frente ao tratamento das doenças autoimunes, em especial a esclerose múltipla. A pesquisa explorou o tema proposto, veiculadas por meio eletrônico, utilizando uma abordagem qualitativa, para isso foram utilizados os seguintes descritores: “Vitamina D”, “Doenças autoimunes”, “Esclerose múltipla”, publicados entre os anos de 2008 e 2022 nas bases de dados SciELO, LILACS e PubMed.

Como critérios de inclusão e exclusão, avaliando os objetivos do estudo, e na busca por uma gama de resultados, seguiremos os seguintes critérios para a seleção dos artigos: artigos com resumo ou completos, aberto, na língua portuguesa e inglesa.

Figura 3 - Fluxograma dos critérios de inclusão e exclusão de artigos selecionados.



4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na amostra final foram selecionados 28 artigos usando parâmetros dentro do título prosto; os benefícios da vitamina D frente a doenças autoimunes com ênfase na esclerose múltipla, como relevantes para proposta da composição das discussões e revisão abaixo é apresentado um perfil dos estudos utilizados. (Quadro 3 e 4).

4.1 Dados obtidos

Dentre os estudos selecionados, 3 observacionais e 6 randomizados ambos os estudos sugerem que os níveis mais elevados da vitamina D podem estar associados a redução dos riscos de desenvolver a EM ou diminuição da atividade da mesma.

Quadro 3: Resultados obtidos em estudos clínicos observacionais dentro das pesquisas

AUTOR E ANO	TÍTULO DO TRABALHO	OBJETIVO DO TRABALHO	RESULTADOS OBTIDOS
ZANGON, et al., (2017)	Esclerose múltipla perspectivas no tratamento e patogênese	Direcionar as vias biológicas, bem como direcionamento da fisiopatologia e novas abordagens para o manejo do distúrbio e processo geral da doença.	Verificou fragilidade no gene *HLA-DRB1* bem como falha na transcrição do mRNA, por baixa dosagem de vitamina D no organismo.
FRAGOSO. (2014)	Fatores ambientais modificáveis na esclerose múltipla	Identificar potenciais fatores ambientais modificáveis envolvidos na esclerose múltipla (EM) incluem baixa adesão ao tratamento	De fato, a suplementação única de vitamina D (muitas vezes em altas doses ou mesmo megadoses) pode alterar a delicada homeostase imunológica.
VANDEBERGH, et al., (2022)	Efeitos da Vitamina D e do Índice de Massa Corporal nas Doenças Risco e risco de recaída na esclerose múltipla	Demostrar quanto os valores reduzidos de vitamina D podem ocasionar recaídas, também associado ao índice de IMC.	A vitamina D auxiliou na redução das recaídas, verificou com IMC elevados está ligada a repetição entre esses eventos correlacionados a EM.

Quadro 4: Resultados obtidos por meio de testes randomizados.

AUTORES E ANO	PACIENTES COM EM	DOSES DIÁRIAS DE VITAMINA D,	DURAÇÃO DO TRATAMENTO	RESULTADOS
SMOLDERS, et al., (2010)	15	20.000 UI/dia	12 semanas	Redução considerável da fadiga e reincidência dos quadros inflamatórios, tendo também como controle e prevenção por fatores genéticos de irmãos.
MOSAYEBI, et al., (2011)	62	300.000 UI/mês	6 meses	Os níveis de reprodução celular no grupo de tratamento com vitamina D foram substancialmente menores do que no grupo de controle.
KIMBALL, et al., (2011)	49	Doses gradativas 4.000 a 40.000 UI/dia	1 ano	Reatividade suprimida das células T às bainhas de mielinas em pacientes onde os níveis séricos de 25(OH)D foram > 100 nmol/L
SMOLDERS, et al., (2020)	48	14.000 UI/dia	48 semanas	Variantes equilibradas entre pacientes com placebo e em uso de vitamina D. Tendo 2 Recaídas os pacientes em uso de placebo, sendo esse com níveis menores que pacientes tratados, e sem alterações nos níveis de neurofilamentos (NfL).

ABBATEMARCO , et al., (2021)	267	Não informado	Não informado	Os níveis 25(OH)D3 não foram relacionados ao volume cerebral ou medidas lesionais na EM progressiva, no entanto foi relatado que na EM remitente recorrente. sugerindo que níveis mais elevados de vitamina D podem exercer um papel protetor no conteúdo de mielina na EM progressiva.
PIERROT-DESEILLIGNY, et al., (2013)	156	3.010UI/dia	2,5 anos	Elevação de níveis de vitamina D significativos, sendo que doses acima do limite de 110 nmol/L não eram mais absorvidas, havendo também o efeito platô.

5 DISCURSSÃO

No estudo de ZANGON, et al., (2017), foi utilizado o estudo de associação do genoma (GWAS), focado no mapeamento do gene *HLA-DRB1* onde verificou-se uma área de suscetibilidade, sendo esse o primeiro determinante de risco para EM. Em suas pesquisas mostrou que a atuação da vitamina D pode expressar significativamente o mRNA, delineando assim a via por trás dos riscos de EM.

Já o estudo de FRAGOSO (2014) é uma revisão que busca identificar potenciais fatores ambientais modificáveis envolvidos na esclerose múltipla. Pesquisa deixa claro a importância de reduzir a exposição às determinadas agressões que possam causar efeitos inflamatórios, por meio da produção elevada de citocinas,

atentando para esses riscos desde o início da patologia quanto no decorrer do tratamento pois, a vitamina D tem um papel importante para a redução das citocinas controlando a homeostase do sistema imune.

Nos estudos de VANDEBERGH; DUBOIS; GORIS, 2022, concluiu que níveis mais elevados de vitamina D estão associados a um menor risco de esclerose múltipla (EM) e de recaídas, enquanto níveis mais elevados de índice de massa corporal (IMC) estão associados a um maior risco de EM. No entanto, não há evidências de que um IMC mais elevado esteja associado a um maior risco de recaídas. O estudo sugere que intervenções para aumentar os níveis de vitamina D podem ser benéficas na redução do risco de recaídas em pacientes com EM.

Dentro dos estudos randomizados foi levado em consideração o funcionamento do sistema imune como resposta na produção de células como linfócitos T ou fatores genéticos (tendo em vista comparação que irmãos tenham uma grande probabilidade de desencadear sintomas da doença), contudo já se trabalha de modo preventivo tratando a deficiência desta vitamina evitando assim possíveis surtos de EM (SMOLDERS, et al., 2010; MOSAYEBI, et al., 2011; KIMBALL, et al., 2007).

Dentro dos estudos randomizados o de SMOLDERS, et al., (2010) houve positividade nos resultados onde os quadros inflamatórios e fadiga tiveram redução significativa. Nos estudos de MOSAYEBI, et al., (2011) mostraram os benefícios da vitamina D, que elevou consideravelmente os níveis de fator beta e interleucina-10 mostrando, assim, sua ação positiva também nesses parâmetros, elevando o nível das células que possam contribuir com a prevenção ou tratamento em qualquer fase da EM. Já KIMBALL, et al., (2011), foi capaz de demonstrar que níveis acima de 100 nmol/L demonstraram eficácia e segurança sem aumentar o cálcio sérico e urinário a níveis tóxicos. Uma nota positiva é que também há produção de bainhas de mielina e células T.

Nos estudos de SMOLDERS, et al., (2020), foi verificado que os pacientes em uso de placebo tiveram em média 2 recaídas em suas crises, com relação aos pacientes em tratamento com vitamina D, sendo a suplementação de vitamina D em doses altas, não está correlacionada a baixos níveis de NfL. Já nos estudos de ABBATEMARCO, et al., (2021), em estudos duplos cegos, conclui que os níveis de 25(OH)D3 não tiveram associação na EM progressiva relação com o volume cerebral ou medidas lesionais, na EM remitente recorrente, teve relação contrária. Com tudo

afirma que níveis mais elevados de vitamina D podem atuar como um papel protetor no conteúdo de mielina na EM progressiva.

PIERROT-DESEILLIGNY, et al., (2013), Em seus estudos pode verificar que doses acima de 110nmol/L de vitamina D no organismo não eram mais absorvidas tendo por consequência o efeito platô.

A suplementação com vitamina D para pacientes com EM está se tornando uma aplicação clínica viável onde, em doses seguras, podemos oferecer um tratamento barato que pode ser usado regularmente para melhorar seu estado geral, embora os estudos ainda sejam incertos, há benefícios neurológicos no tratamento da doença. O tratamento da esclerose múltipla; no entanto, são necessárias pesquisas com foco nas necessidades de cada indivíduo para que a vitamina D produza a resposta terapêutica ideal em pacientes, sem que haja efeitos colaterais. Todavia o controle dessas dosagens continua sendo importante, realizada por meio de dosagem sérica de 25OHVITD, PTH e cálcio sérico e urinário.

6 CONCLUSÃO

O uso da vitamina D traz uma melhor qualidade no tratamento aos portadores de EM e doenças desmielinizante, suplementação em pacientes com EM está se tornando uma aplicação clínica viável onde, em doses seguras, podemos oferecer um tratamento de baixo custo que pode ser usado regularmente para melhorar seu estado geral, embora ainda se necessite de mais estudos, podemos ver que há benefícios neurológicos no tratamento da doença. trazendo assim uma qualidade de vida para o portador da mesma. O tratamento da esclerose múltipla; no entanto, são necessárias uma visão clínica com foco nas necessidades de cada indivíduo para que a vitamina D produza a resposta terapêutica ideal, sem que haja efeitos colaterais.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A K. et al. Imunologia celular e molecular. **Elsevier. 8. ed**. Rio de Janeiro: 2015. 536 p. Monografia em português | LILACS | ID: lil-766648. DV. Disponível em: https://books.google.com.br/books. Acesso em: 19 abri 2023.

ABBATEMARCO, J. R. et al. Autoimmune Neurology: The Need for Comprehensive Care. **Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm**. *[S. l.],* v. 8. n. 5. e1033, 15 Jun, 2021. Disponível em: <https://nn.neurology.org/8/5/e1033.long>. Acesso em: 12 mai. 2023

ABEM. A Federação Internacional de Esclerose Múltipla, **Atlas da EM, 3ª Edição** (Setembro de 2020). Disponivel em: https://www.abem.org.br/wp-content/uploads/2020/09/AtlasOfMS_3rdEdition_traduzido.pdf

ADORINI, L. et al. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. **Nat Clin Pract Rheumatol.** *[S. l.]*, v. 4. n. 8, p. 404- 412, ago, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18594491/ >. Acesso em: 22 de mar. 2023

ASCHERIO, A. et al. Vitamin D and multiple sclerosis. **The Lancet Neurology**. *[S. l.]*, v. 9, n. 6, p. 599–612, 2010. Disponível em: <https://pubmed. ncbi.nlm.nih.gov/20494325/>. Acesso em: Acesso em: 15 abr. 2023.

ALVES, M., et al. Vitamina D – importância da avaliação laboratorial. **Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo**, v. 8, n. 1, p. 32-39, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.rpedm.2012.12.001>. Acesso em: >. Acesso em: 15 nov. 2022.

ALVES, A. M. P. et al. Implicações da insuficiência/deficiência da vitamina D nas doenças autoimunes: uma revisão bibliográfica. **Revista Uningá**, Maringa, PR: v. 58, eUJ3437. 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.46311/2318-0579.58.eUJ3437>. Acesso em: 15 nov. 2022.

BATISTA, S. G. et al. Esclerose Múltipla: relação sócio-ambiental. **Revista Hórus**, Ourinhos, SP, v. 5, n. 2, Ourinhos-SP, p. 210-221, 2022. Disponível em: <https://esstacio.periodicoscientificos.com.br/index.phd/revistahorus/article/view/972 >. Acesso em: 01 mai. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde - **30/5 – Dia Mundial da Esclerose Múltipla**, 2022. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/30-5-dia-mundial-da-esclerose-multipla/

CARVALHO, S, G. F. V. C; **Esclerose Múltipla – Etiologia e Tratamento de uma Doença Crônica**, 2013. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de Algarve, Portugal, 2013. Disponível em: <https://hdl.handle.net/10400.1/7050>. Acesso em: 18 abr. 2023.

COSTA, A. L. P. et al. Fatores associados à etiologia e patogênese das doenças autoimunes. **Arquivos Catarinenses de Medicina**. Florianópolis, v. 48, n. 2, p. 92106, 2019. Recuperado de: <https://revista.acm.org.br/index.php/arquivos/article/view/347>. Acesso em: 22 mar. 2023.

COMINETTI, C. et al. Vitamina D (Calciferol). **Biodisponibilidade de nutrientes. 3. ed**. Barueri: Manole, 2009. Disponivel em: < https://edisciplinas.usp.br/mod/resource/view.php?id=4745851>. Acesso em: 24 mar. 2023.

CUTOLO, M. et al. Vitamin D and autoimmune rheumatic diseases. **Rheumatology** v. 48, n. 3, p. 201-212, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken394>. Acesso em: 25 abr. 2023.

DUARTE, D. A. et al.. Achados Sobre a Influência do Exercício Físico na Fisiologia Imunitária. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 1, p. 36-44, 27 abr. 2010. Recuperado de: <https://www.acervosaude.com.br/doc/artigo_004.pdf>. Acesso em: 23 abr.2023.

FELDMAN, D. et al. Genetic disorders of vitamin D synthesis and action. In: (Ed.). **Genetics of Bone Biology and Skeletal Disease** (Second Edition): Elsevier, 2017. p.735 759. Disponível em: <https://www.elsevier.com/books/vitamin-d/feldman/9780-12-252687-9>. Acesso em: 14 abr. 2023.

FITZGERALD, K. C. et al. Association of Vitamin D Levels With Multiple Sclerosis Activity and Progression in Patients Receiving Interferon Beta-1b. **JAMA Neurology**. *[S. l.]*, v. 72, n. 12, p. 1458-65, dez, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.2742>. Acesso em: 10 mai. 2023.

FRAGOSO, Y. D. Fatores ambientais modificáveis na esclerose múltipla. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**. São Paulo, v. 72 n. 11 nov, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20140159>. Acesso: 10 abr 2023.

FUENTE, A. G de la. et al. Vitamin D receptor-retinoid X receptor heterodimer signaling regulates oligodendrocyte progenitor cell differentiation. **Journal of Cell Biology**. *[S. l.]*, v. 211, n. 5, p. 975-985, 7 dez, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1083/jcb.201505119>. Acesso em: 22 abr. 2023.

GAMA, P. A. B. C. N. et al. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil. **Elsevier B. V**. v. 4, n. 6, p. 572– 579, 2015. Disponivel em:<https://doi.org/10.1016/j.msard.2015.08.004>. Acesso em: 13 mai. 2023.

GOMES, F.et al. Vitamina D – Uma promessa na Esclerose Múltipla. **Sociedade Portuguesa de Neurologia**, v. 13, n. 2, p. 11-13, 2013. Disponível em: <http://www.spnc.pt/files/Publications/Sinapse_V13N2.pdf#page=11>. Acesso em: 15 novembro 2022

HAUSER, S. L. et al. Esclerose múltipla e outras doenças desmielinizantes. **Princípio de Medicina Interna de Harrison**. McGraw-Hill, 18. ed. Nova York, EUA, 2012. Acesso em 05 Abr 2023.

HOLICK, M. F. et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. **Journal of Clinclinical Endocrinology & Metabolism**. *[S. l.]*, v. 97, n. 4, p. 1153-1158, 1 abr, 2012. DOI: 10.1210/jc.2011-2601. Disponível em: <https://academic.oup.com/jcem/article/97/4/1153/2833218>. Acesso em: 14 mar. 2023

KRONER, J. C, et al. Vitamin D every day to keep the infection away? **Nutrients.** 2015. doi: 10.3390/nu7064170. Acesso em 13 jun. 2023.

KIMBALL S.M, et al. Cholecalciferol plus calcium suppresses abnormal PBMC reactivity in patients with multiple sclerosis. **Journal of Clin Endocrinol Metab**. *[S. l.]*, v. 96, n. 9, p. 2826-2834, set, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0325>. Acesso em: 30 abri. 2023.

KUMAR, V. et al. Robbins e Cotran – Patologia: bases patológicas das doenças. **Robbins e Cotran** – Rio de Janeiro: 2010. Disponivel em: < https://edisciplinas.usp.br/mod/resource/view.php?id=4745851>. Acesso em: 23 abri. 2023.

LAROCCA, N. G. Impact of Walking Impairment in Multiple Sclerosis. **The Patient: Patient-Centered Outcomes Research**, *[S. l.]*, v. 4, n. 3, p. 189–201, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.2165/11591150-000000000-00000>. Acesso em: 17 abri. 2023.

LAURSEN, J. H. et al. Vitamin D supplementation reduces relapse rate in relapsingremitting multiple sclerosis patients treated with natalizumab. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, *[S. l.]*, v. 10, p. 169–173, nov, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2016.10.005>. Acesso em: 18 mar. 2023.

LEVIN, A. N. et al. Vitamin D in systemic and organ-specific autoimmune diseases. **Clinic Rev Ellery Immunol,** v 45, n, 2, p. 256-266. out 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12016-012-8342-y>. Acesso em: 07 mai. 2023.

LETICIA, O. G. et al. Considerações atuais sobre a vitamina D. **Brasília Med 2013**. Acesso em: https://rbm.org.br/details/113/pt-BR

LINDH, J. D. et al. Vitamin D and drug-metabolising enzymes. **Photochem Photobiol Sci**, *[S. l.]*, v. 11, n. 12, p. 1797-1801, dez, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/c2pp25194a>. Acesso em: 20 mai. 2023.

MACHADO, L. S. R. et al. Potencial analgésico do canabidiol no tratamento da dor crônica: uma revisão integrativa. **Revista Artigos. Com, 34, p.e10352,** 9 jun. 2022. Recuperado de <https://acervomais.com.br/index.php/artigos/article/view/10352>. Acesso 22 maio 2023.

MAEDA, S. S. et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia** [Internet]. São Paulo: v. 58, n. 5, p. 411-433, jul, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0004-2730000003388>. Acesso: 10 novembro 2022.

MARQUES, C. D. L. et al. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. **Rev. Bras. Reumatologia,** São Paulo. v. 50, n.1, Jan./Fev. 2010. https://doi.org/10.14295/idonline.v15i57.3180. Acesso em: 24 mar. 2023

MIRANDA, C.C. et al. Esclerose múltipla: Uma revisão de literatura**. Medicina: aspectos epidemiológicos, clínicos e estratégicos de tratamento 3.** 2021 by Atena Editora. <https://doi:10.22533/at.ed.5892117058>. https://www.atenaeditora.com.br/catalogo/post/esclerose-multipla-uma-revisao-deliteratura.

MODIN, D. F. et al. Avaliação da segurança na utilização de altas doses de colecalciferol para o tratamento de doenças autoimunes. **Revista Científica Eletrônica de Ciência Aplicadas da FAIT**. 2020. Disponível em: <http://fait.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/BvnMtceJgRlVtn0_2020- 9-1-19-49-58.pdf>. Acesso em: 18 mai. 2023

MORALES, R. R. et al. Qualidade de vida em portadores de esclerose múltipla. **Arquivos de. Neuro-psiquiatria**. São Paulo: v. 65, n. 2-b, p. 454-460, jun, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2007000300018>. Acesso em: 17 abril 2023

MOSAYEBI, G; et al. Therapeutic effect of vitamin D3 in multiple sclerosis patients. **Immunological Investiagations**. London: v. 40, p. 627-639, mai, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.3109/08820139.2011.573041>. Acesso em: 10 mai. 2023..

NOLTE, J. et al. Electrical signaling by neurons. In: **The human brain and introduction to its functional anatomy. 6th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, Cap. 7,** 2009. p. 172. Disponivel em: https://www.worldcat.org/pt/title/964896515. Acesso em: 16 mar. 2023

PEIXOTO, P. V. et al. Hipervitaminose D em animais. **Animais de Produção. Pesquisa Veterinária Brasileira**. Rio de Janeiro, v. 32, n. 7, Jul, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2012000700001>. Acesso em: 14 mar. 23.

PEREIRA, F. et al. Vitamina D: Uma verdadeira hormona. **Nutrícias**. Porto, n. 8, p. 42-47, 2008. ISSN: 2182-7230. Disponível em: <https://sigarra.up.pt/fcnaup/pt//pub_geral.pub_view?pi_pub_base_id=47749&pi_pub_r1_id=>. Acesso em: 22 abr. 2023.

PIERROT, D. C. et al. Contribution of vitamin D insufficiency to the pathogenesis of multiple sclerosis. **Advances in Neurological Disorders**. *[S. l.]*, v. 6. n. 2. p, 81-116, mar. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/1756285612473513>. Acesso em: 15 abr. 2023.

PINHEIRO; T. M. M. A importância clínica da vitamina D. 2015. **Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas**) – Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2015. Disponível em: <https://hdl.handle.net/10284/5301>. Acesso em: 13 mar. 2023.

PRZYBEK, J. et al. Evolution of diagnostic criteria for multiple sclerosis. **Neurol Neurochir Pol**. *[S. l.]*, v. 49, n. 5, p. 313-321, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.pjnns.2015.07.006>. Acesso: 22 mar. 2023.

RENAME. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais. **Ministério da Saúde**. 2022. Disponível em: https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf

REICHRATH, J. Skin cancer prevention and UV-protection: how to avoid vitamin Ddeficiency? **Br J Dermatol**.161 Supl 3: p. 54-60, nov, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09450.x>. 19 abr.2023

SANTOS J. E. P. et al. Epidemiologia da deficiência de vitamina D**. Revista Científica do ITPAC**, Araguaína, v. 4, n. 3, p. 1-5, 2011. Disponível em: <https://s3.us-east-1.amazonawws.com,br/arquivos/Revista/43/2.pdf>. Acesso em: 14 mar. 2023.

SCHLINGMANN, K. P. et al. Mutações no CYP24A1 e hipercalcemia infantil idiopática. **New England Journal of Medicine (NEJM**). *[S. l.]*, v. 365, n. 5, p. 410421, ago. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1103864>. Acesso em: 16 mai. 2023.

SILVA, V. M. et al. Esclerose Múltipla: imunopatologia, diagnóstico e tratamento. **Interfaces Científicas – Saúde e Ambiente,** *[S. l.],* v. 2, n. 3, p. 81-90, 2014. DOI: 10.17564/2316-3798.2014v2n3p81-90. Disponível em: <https://periodicos.set.edu.br/saude/article/view/1447>. Acesso em: 21 mar. 2023.

SMOLDERS, J. et al. Safety and T cell modulating effects of high dose vitamin D3 supplementation in multiple sclerosis. **PLoS One**, São Francisco, Califórnia, v. 5, n. 12, e15235,13, dez, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015235>. Acesso em: 25 abr. 2023.

SMOLDERS, J. et al. Vitamin D3 supplementation and neurofilament light chain in multiple sclerosis. **Acta Neurologica Scandinavica**. *[S. l.]*, v. 141. n. 1, p. 77-80, Jan, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ane.13185>. Acesso em: 25 abr. 2023.

SUMMERDAY, N. M. et al. Vitamin D and Multiple Sclerosis: Review of a Possible Association**. Journal of Pharmacy Practice**, New York, v. 25 n. 1, p. 75-84, fev, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0897190011421839>. Acesso em: 21 mar. 2023.

TAKAHASHI, V. T. et al. Tratamento complementar da esclerose múltipla com vitamina D. **Brazilian Journal of Development**, *[S. l.],* v. 7. n. 4, p. 41066-41086, 2021. DOI: 10.34117/bjdv7n4-527. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com,br/ojs/index.php/BRJD/article//view/28621>. Acesso em: 28 abr. 2023.

VANDEBERGH, M. et al. An. Effects of Vitamin D and Body Mass Index on Disease Risk and Relapse Hazard in Multiple Sclerosis**. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm**, *[S. l.]*, v. 9, n. 3, p. e1165, abr, 2022; Disponível em: <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001165>. Acesso em: 13 mai. 2023.

WILLIAMS C.J.B. Cod-liver Oil in Phthisis. **Lond J Med.** 1849 Jan;1(1):1–18. PMCID: PMC2543222. Disponivel em: < https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2543222/#. Acesso em: 22 mar.2023.

ZANGON, S. et al. Multiple Sclerosis: Perspectives in Treatment and Pathogenesis [Internet]. **Codon Publications**, Brisbane (AU): 27, nov, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.15586/codon.multiplesclerosis>. Acesso em: 25 abr. 2023.