

<p>Faculdades Integradas de Patos Curso de Medicina</p> <p>v. 2, n. 2, abr/jul 2017, p. 598-608. ISSN: 2448-1394</p>	 <p>Journal of Medicine and Health Promotion</p>	 <p>II MOSTRA INTEGRADA DE MEDICINA ÀS PRÁTICAS INVESTIGATIVAS 2017</p>
--	---	--

VITAMINA D: RELAÇÃO COM A IMUNIDADE E PREVALÊNCIA DE DOENÇAS

VITAMIN D: RELATIONSHIP WITH IMMUNITY AND PREVALENCE OF

Bárbara Bernadete de Oliveira Brito
Faculdades Integradas de Patos – FIP – Patos – Paraíba - Brasil
barbarabernadete_fj@hotmail.com

Roberta Xavier Soares
Faculdades Integradas de Patos – FIP – Patos – Paraíba - Brasil
robertaxsoares24@gmail.com

Taynara Abreu Alexandre
Faculdades Integradas de Patos – FIP – Patos – Paraíba - Brasil
taynaraabreu@gmail.com

Milena Nunes Alves de Sousa
Faculdades Integradas de Patos – FIP – Patos – Paraíba - Brasil
milena@ffm.com.br

Umberto Marinho de Lima Júnior
Faculdades Integradas de Patos – FIP – Patos – Paraíba - Brasil
umbertojunior@fiponline.edu.br

RESUMO

Introdução: A Vitamina D é uma vitamina lipossolúvel, obtida a partir da reação da radiação ultravioleta tipo B e ela ocorre sob duas formas, vitamina D₂ e a vitamina D₃. Possui importantes funções no organismo dos humanos como sua atuação na regulação e manutenção da quantidade de fósforo e cálcio. Além disso, a vitamina D é um dos nutrientes em que se estabeleceu a estreita relação existente entre seu status orgânico e o funcionamento do sistema imune. **Objetivos:** Relatar a importância da relação da vitamina D com a imunidade, assim como a influência da deficiência dessa vitamina na prevalência de doenças autoimunes, alérgicas e infecções. **Metodologia:** Consiste de uma revisão bibliográfica em que os dados utilizados foram retirados do Google Acadêmico e das base de dados Publicações Médicas (PubMed) e Scientific Electronic Library Online (SCIELO), levando-se em consideração publicações dos últimos 10 anos. **Resultados:** A vitamina D possui papel importante no organismo, atuando no sistema imunitário. Ela possui enzimas metabolizadoras que adentram em diversos tipos celulares, principalmente as células do sistema imunológico. Isso faz com que esta vitamina lipossolúvel desempenhe a função de imunomoduladora. Dessa forma, possui importante associação com doenças autoimunes, alérgicas e infecções respiratórias. **Conclusão:** Com base no estudo, pode-se concluir que a vitamina D é fundamental para a regulação da resposta imune e sistema de proteção. Com base no exposto, tornam-se necessários mais estudos clínicos, a fim de ter um melhor resultado na associação da vitamina D e doenças. **Palavras-Chave:** Vitamina D. Doenças autoimunes. Sistema imunitário. Infecções. Doenças alérgicas.

ABSTRACT

Introduction: Vitamin D is a fat soluble vitamin obtained from the reaction of ultraviolet radiation type B and occurs under two forms, vitamin D₂ and vitamin D₃. It has important functions in the human body as it acts in the regulation and maintenance of the amount of phosphorus and calcium. In addition, vitamin D is one of the nutrients that established the close relationship between its organic status and the functioning of the immune system. **Objectives:** To report the importance of the relationship between vitamin D and immunity, as well as the influence of vitamin D deficiency on the prevalence of autoimmune, allergic and infectious diseases. **Methodology:** It consists of a bibliographical review in which the data used were taken from Google Scholar and the PubMed and SCIELO database, taking into account publications from the last 10 years. **Results:** Vitamin D plays an important role in the body, acting on the immune system. It has metabolizing enzymes that enter into various cell types, especially the cells of the immune system. This makes this fat soluble vitamin play the role of immunomodulatory. Thus, it has an important association with autoimmune diseases, allergic diseases and respiratory infections. **Conclusion:** Based on the study, one can conclude that vitamin D is critical for the regulation of the immune response and protection system. Based on the above, more clinical studies are needed in order to have a better result in the association of vitamin D and diseases.

Keywords: Vitamin D. Autoimmune diseases. Immunity system. Infections. Allergic diseases.

1.Introdução

A vitamina D é uma vitamina lipossolúvel, obtida a partir da reação da radiação ultravioleta tipo B com o colesterol animal ou com o ergosterol vegetal¹. A vitamina D ocorre sob duas formas: como ergocalciferol ou vitamina D₂, sintetizada na epiderme pela ação da radiação ultravioleta da luz solar (UVB 290-315 nm) sobre o esteroide vegetal ergosterol, portanto, independente de catálise enzimática, e como colecalciferol ou vitamina D₃, a partir do colesterol².

Essas duas vitaminas (D₂ e D₃) ao se formarem ainda são inativas, daí a necessidade de ativá-las no fígado e no rim mediante a adição de grupos hidroxila, resultando na forma hormonal ativa predominante, ou seja, o 1,25-dihidroxicolecalciferol ou calcitriol².

A vitamina D possui duas formas em que sua absorção é possível, a dieta e a produção na pele. No caso da produção endógena refere que a mesma é influenciada não só pela estação (possuindo nível mais baixo no fim do inverno), como também pela latitude, estilo de vida (uso de protetor solar e roupas), pigmentação da pele e determinantes genéticos. Em relação a dieta, esta é responsável por apenas 20% das necessidades orgânicas. É importante frisar que são poucos os alimentos que naturalmente possuem quantidades relevantes de vitamina D₃ ou vitamina D₂ (ergocalciferol), destacando-se os peixes gordos (salmão, cavala, sardinha, óleo de fígado de bacalhau) e alguns tipos de cogumelos (shiitake, especialmente se desidratado). A gema de ovo, o leite e o fígado contem alguma quantidade dessa vitamina, mesmo que não tão abundante quanto as citadas acima³.

Uma vez que a principal fonte de vitamina D é a exposição aos raios UVB e muito poucos alimentos possuem vitamina D naturalmente, é necessário recorrer à fortificação de alimentos e/ou suplementos, usando-se tanto a vitamina D3 como a vitamina D2. Esta estratégia assume particular importância em grupos de baixa exposição solar (idosos, institucionalizados)³.

Sobre as funções da vitamina D, as ações mais importantes da vitamina D é a regulação e a manutenção dos níveis plasmáticos de cálcio e fósforo, aumentando a captação intestinal, minimizando a perda renal e estimulando a reabsorção óssea, quando necessário². Somando-se a isso, a vitamina D exerce suas funções biológicas através da sua ligação a receptores nucleares, os receptores para vitamina D (RVD), que regulam a transcrição do DNA em RNA, semelhante aos receptores para esteroides, hormônios tireoidianos e retinoides. Esses receptores são expressos por vários tipos de células, incluindo epitélio do intestino delgado e tubular renal, osteoblastos, osteoclastos, células hematopoiéticas, linfócitos, células epidérmicas, células pancreáticas, miócitos e neurônios⁴.

Mais recentemente, têm sido evidenciadas as ações não calcêmicas da vitamina D, mediadas pelo RVD, como proliferação e diferenciação celular, além de imunomodulação. É importante salientar que a resposta imune é dependente de replicação celular e da síntese de compostos proteicos ativos. Desta forma, é fortemente afetada pelo status nutricional do animal, que determina a habilidade metabólica celular e a eficiência com que a célula reage aos estímulos, iniciando e perpetuando o sistema de proteção e autoreparação orgânicas⁵.

A vitamina D é um dos nutrientes em que se estabeleceu a estreita relação existente entre seu status orgânico e o funcionamento do sistema imune. Diminuição de anticorpos humorais e da superfície de mucosas, da imunidade celular, da capacidade bactericida de fagócitos, da produção de complemento, do número total de linfócitos, do equilíbrio dos subtipos de linfócitos T e dos mecanismos inespecíficos de defesa são consequências de deficiências nutricionais⁵.

A vitamina em questão participa em várias ações dos sistemas imunitários, inato e adquirido, havendo um número crescente de estudos que estabelecem relações entre a deficiência de vitamina D e a prevalência de algumas doenças autoimunes³. Com isso, sugere-se que a vitamina D seja um fator extrínseco capaz de afetar a prevalência de doenças autoimunes, entre elas a diabetes melito insulino dependente (DMID), esclerose múltipla (EM), doença inflamatória intestinal (DII), lúpus eritematoso sistêmico (LES) e artrite reumatoide (AR)⁴. Além de doenças autoimunes, percebeu-se que a vitamina D possuía um papel de imunomodulação em doenças alérgicas como dermatite atópica e asma, como também em diversas infecções.

A partir dos aspectos expostos e contemplados, o presente estudo tem por objetivo relatar a importância da relação da vitamina D com a imunidade, assim como a influência da deficiência dessa vitamina na prevalência de doenças autoimunes, alérgicas e infecções.

2. Discussão

Vitamina D

A vitamina D é um secosteróide, um pró-hormônio, sintetizado a partir da epiderme e depende da ação da radiação ultravioleta da luz solar, sendo assim, independente de catálise enzimática. Ela ocorre sob duas formas, que possui diferenças estruturais entre si. São elas a vitamina D2 e a vitamina D3.⁶

A vitamina D3 ou colecalciferol, é sintetizada a partir do colesterol. A vitamina D3 é sintetizada por animais como peixes, aves e vertebrados e na pele humana a partir do 7 dehidrocolesterol (7-DHC), por atuação dos raios ultravioleta (UVB), pela exposição solar. A pré-vitamina D3 por meio da exposição solar aos raios UVB, pode ser enzimaticamente modificada em produtos inativos como o lumisterol e taquisterol, e dessa forma moderar a quantidade de vitamina D3, prevenindo a intoxicação devido exposição ao sol prolongada.⁶

Relatou-se que as vitaminas D2 e D3 quando formadas estão inativas no organismo e precisam das atividades do rim e fígado, que ao adicionar grupos de hidroxila resulta na forma hormonal funcional predominante: 1,25 dihidroxivitamina D (1,25-OH₂-D), denominado calcitriol. O calcitriol ativado provém do ergosterol, um álcool de origem vegetal e do 7-dehidrocolesterol que é originado na pele².

Os precursores da vitamina D são sintetizados por meio da submissão aos raios UVB, que se transformam em pré-vitamina D3, que é metabolizada no fígado em vitamina D. Tal processo corresponde a 90% da vitamina D sérica e apenas 10% é oriundo por meio da alimentação.¹

Estudos expõem que a deficiência desse secosteróide, pode ter como manifestações clínicas os quadros de convulsões ou tetania, por hipocalcemia. Ocorre com maior frequência em lactentes e/ou adolescentes que se encontram em rápido desenvolvimento. São classificadas em grupo de risco para carência aquelas crianças amamentadas ao seio porém que não possuíram exposição solar suficiente, possuem pele enegrecidas, restringida exposição solar e necessidade de rígida fotoproteção.⁶

É acrescentado que a vitamina D possui diversas e importantes funções no organismo dos humanos. Atua na regulação e manutenção da quantidade de fósforo e

cálcio, elevando o proveito intestinal e diminuindo o gasto renal. Opera também na reabsorção óssea, na célula muscular esquelética realizando o transporte de cálcio e síntese proteica e possibilita aumento da rapidez da contração muscular. Além disso, ainda como benefícios, a prevenção e terapêutica do câncer de cólon, reto e mama, como também a defesa contra doenças infecciosas e sua terapêutica, bem como contra o envelhecimento.²

A vitamina D e o Sistema Imunitário

O sistema imunitário está diretamente ligado com replicação celular e produção de agrupados proteicos ativos. Portanto, o estado nutricional de um indivíduo irá determinar também a eficácia da resposta imune e todo o sistema de proteção. Aminoácidos, vitaminas A, D, E, ácido fólico, Fe, Zn, Cu, Mg são alguns componentes que possuem estreita relação com a atuação do sistema imunitário.⁵

Vem estabelecendo-se uma relação entre a vitamina D e o sistema imunitário. A carência da mesma pode estar associada a maior risco de surgimento de neoplasias, infecções, doenças cardiovasculares e autoimunes.³

Tratando-se dos fundamentais papéis da vitamina D no sistema imunitário, conseguimos listar: regulação da diferenciação e ativação de linfócitos CD4; aumento do número e papel das células T reguladoras (Treg); inibição *in vitro* da diferenciação de monócitos em células dendríticas; decréscimo da produção das citocinas interferon- γ , IL-2 e TNF- α , por meio de células Th1 e incentivo do papel de células Th2 helper; inibição da produção de IL-17 por meio de células Th17₂₀ e estimulação de células T NK *in vivo* e *in vitro*.⁴

Vitamina D e imunidade inata

Os macrófagos atuam no sistema imunitário, tendo em vista que fagocitam patógenos e restos celulares que podem ser apresentados como antígenos aos linfócitos T. O papel da vitamina D, está relacionado com esse processo. A mesma é capaz de induzir a diferenciação de monócitos em macrófagos, potencializando portanto esse papel imune.³

“O complexo calcitriol, RVD e recetor retinóide X ativa diretamente a transcrição de péptidos anti-microbianos, como a β 2-defensina e catelicidina. O 1,25(OH)₂D inibe ainda a diferenciação de monócitos em células dendríticas (CD). As células dendríticas são as principais células apresentadoras de antígenos e expressam RVD, tendo-se verificado que o 1,25(OH)₂D pode alterar a função e morfologia das CD, suprimindo a apresentação de antígenos e assim, terá capacidade de promover tolerância imune.

Alguns estudos verificaram que a suplementação com calcitriol provocou uma significativa diminuição da IL-6, uma citocina pró-inflamatória produzida por células mononucleares periféricas.³

Vitamina D e a imunidade adquirida

Em síntese, a principal ação da vitamina D sobre o sistema imunitário prende-se com o controlo da auto-imunidade induzida maioritariamente pelas células T, em particular as Th1. Os agonistas do RVD inibem preferencialmente a diferenciação de células dendríticas, células T inflamatórias e pró-patogénicas tais como as células Th1 e Th17, favorecendo um desvio para a via Th2 e assim desenvolver um perfil de maior tolerância imunológica.³

Vitamina D e doenças autoimunes

As doenças autoimunes são caracterizadas pela perda do equilíbrio imunológico, o que leva à destruição de tecidos e órgãos pelas células imunológicas autorreativas. Essas doenças se desenvolvem através da predisposição genética associada a vários fatores de risco, incluindo fatores ambientais e epidemiológicos.³

Tendo como consequência que a vitamina D tem participação ativa nos sistemas imunológicos, tanto no inato quanto no adquirido, faz com que se estabeleçam relações entre a vitamina D e a prevalência de alguns tipos de doenças autoimunes.³

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune inflamatória crônica, que acomete múltiplos órgãos e que se desenvolve através de fatores hormonais, genéticos, imunológicos e ambientais. Dentre esses fatores, há a deficiência da vitamina D no organismo. Pacientes com LES têm uma prevalência de níveis baixos de vitamina D quando comparados à população saudável, além de ter associação com níveis elevados de atividade da doença.³

Os doentes com LES apresentam inúmeros fatores de risco para a deficiência de vitamina D, tais como a fotossensibilidade e a orientação do uso do protetor solar. Esses fatores fazem com que haja uma diminuição à exposição solar e, conseqüentemente, à baixa produção cutânea de vitamina D. No entanto, alguns fármacos como a hidroxicloroquina e os corticosteroides são usados nesses pacientes, interferindo no metabolismo da vitamina D.⁴

É visto que existe uma evidência científica que mostra a associação da vitamina D com o LES, mas é necessário que haja mais estudos que comprovem esse fato, a fim de mostrar que a vitamina D pode contribuir tanto para prevenção quanto para tratamento da doença.⁴

Em se tratando de artrite reumatoide, doença sistêmica inflamatória crônica que acomete as articulações, é vista uma fisiopatologia complexa. Provavelmente, a ativação de células T através de antígenos desenvolve uma resposta imunológica do tipo Th1, a qual está diretamente associada à deficiência de vitamina D em pacientes portadores de artrite reumatoide.⁴

A deficiência de vitamina D na artrite reumatoide é baseada na presença de calcitriol em macrófagos, condrócitos e sinoviócitos nas articulações destes indivíduos. Mas é preciso mais estudos para comprovação.⁴

A doença inflamatória intestinal introduz a doença do Crohn e a colite ulcerosa, onde há uma maior prevalência do déficit de vitamina D nos pacientes que apresentam a doença de Crohn, podendo chegar até 70% dos casos. Em ambas as doenças os baixos níveis séricos de calcifediol influenciam no aumento do risco de cirurgia e hospitalização.³

Em um estudo randomizado, duplo-cego e placebo controlado, foi analisado o efeito da suplementação de vitamina D3 em relação à manutenção da remissão da doença de Crohn. Foi visto ao término de 12 meses uma diminuição da taxa de recidiva, mesmo que esta não tenha sido significativa.³

A esclerose múltipla, doença autoimune inflamatória, que acomete o sistema nervoso central, podendo causar sua degeneração, pode apresentar surtos e aumento da prevalência da doença quando associada à deficiência de vitamina D no organismo. No entanto, em paciente de raça branca tem o risco diminuído de apresentar esclerose múltipla quando são submetidos a altas doses de vitamina D. Este resultado não foi observado em paciente de raça negra. O autor ainda relata que a administração da vitamina lipossolúvel preveniu o início de encefalite autoimune alérgica, assim como obteve uma lentidão na progressão desta doença.⁴

Outra doença que possui associação com vitamina D é a diabetes mellitus tipo 1, uma destruição imunológica das células beta pancreáticas, responsáveis pela produção de insulina, e por fatores ambientais que acabam contribuindo para o desenvolvimento da doença.⁷

Essa relação entre a vitamina D e a diabetes mellitus tipo 1 é vista no diagnóstico da doença. Essa associação pode ser explicada através do descobrimento de receptores de vitamina D no interior de células beta pancreáticas, da proteína dependente de cálcio encontrada no tecido pancreático e do aumento da relação entre as imunidades (inata e adquirida).⁷

Um estudo caso-controle elaborado em seres humanos através da EURODIAB (European Community-sponsored Concerted Action on the Epidemiology and Prevention of Diabetes) mostrou uma diminuição em 33% do risco de desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 1 em crianças, as quais receberam uma suplementação de vitamina D no decorrer do seu primeiro ano de vida.³

Por fim, estudos mostram que se houver uma suplementação de vitamina D numa fase precoce da doença, o risco de desenvolver diabetes mellitus tipo 1 diminui, fazendo com que a vitamina D tenha o papel de imunomodulador, reduzindo a resistência à insulina. Mas se a doença já estiver se instalado, essa suplementação não terá benefícios. Ressalta-se que ainda são necessários mais estudos para comprovação.⁷

Vitamina D e infecções

Tem sido observada em recém-nascidos e crianças uma associação entre deficiência de vitamina D e infecções respiratórias, a qual pode está relacionada com o desenvolvimento do vírus sincicial respiratório, com a bronquiolite, tuberculose, asma, rinite crônica, rinosinusite, entre outras.⁸

Um exemplo da vitamina D atuando como papel potencial na resposta imune às infecções respiratórias foi visto pela ligação da vitamina D a tais doenças através do exame de polimorfismos VDR, tendo como resultado um polimorfismo único do VDR. Este, por sua vez, tem associação com infecções do trato respiratório inferior, principalmente em bronquiolite viral.⁸

No período neonatal há uma vulnerabilidade precoce em recém-nascidos que possuem deficiência de vitamina D, devido a esta possuir um papel no desenvolvimento in útero. Portanto, logo após o nascimento, os lactentes deficientes de vitamina D podem aumentar o risco para infecções respiratórias, além da diminuição da reserva respiratória dos mesmos.⁹

Pesquisas epidemiológicas e experimentais destacaram os níveis baixos de vitamina D sérica associados à função pulmonar comprometida. Os autores descreveram ainda um estudo caso-controle na Etiópia que considerou o papel da vitamina D como fator predisponente para pneumonia em crianças menores de 5 anos.⁸

Casos de crianças que foram internadas com diagnóstico de pneumonia, tiveram associação ao raquitismo (deficiência de vitamina D). Há, também, casos em que crianças com níveis séricos elevados de calcifediol (maiores que 9ng/ml) tiveram um risco relativamente menor de desenvolver infecções respiratórias inferiores.⁹

Com relação à tuberculose, pacientes que apresentam esta doença geralmente possuem níveis de vitamina D bem menores quando comparados aos da população geral. Dito isto, é necessário que seja feito uma suplementação de vitamina D mais precoce para o tratamento da tuberculose. Foi utilizado para este fim a luz solar e o aumento dos níveis de calcifediol nos pacientes. Como resultado, obtiveram benefícios, mas que estes não comprovam ainda a capacidade de avaliar a redução da gravidade da doença com o uso da vitamina D. Portanto, são necessários mais estudos para comprovação.⁹

Vitamina D e doenças alérgicas

O momento em que ocorre a exposição à vitamina D durante a vida pode ser ter efeito protetor quanto ao desenvolvimento de asma e outras doenças respiratórias. Como exemplo, cita-se que filhos de mães suplementadas com vitamina D na gestação tem menor incidência de sibilância recorrente. Além disso, uma menor exposição solar está inversamente relacionada à frequência de prescrição de adrenalina para reações anafiláticas¹.

A dermatite atópica é uma doença crônica e não contagiosa caracterizada por coceira intensa, ressecamento da pele e inflamação cutânea. O grupo populacional mais acometido pela dermatite atópica é de crianças nos primeiros anos de vida, em especial aquelas com histórico familiar e que possuem contato com fatores desencadeantes. Nesse sentido, a vitamina D parece ter papel importante na remissão da doença, pois estudos apontam uma relação inversa entre os níveis do micronutriente e exacerbação dos sintomas¹⁰.

É visto que a relação entre a vitamina D e a dermatite atópica se encontra na produção e funcionamento das catelicidinas. As catelicidinas têm capacidade antimicrobiana e são importantes para a defesa do hospedeiro contra infecções da pele. Elas atuam aumentando a migração celular e a secreção de citocinas e de outras moléculas sinalizadoras das células imunológicas ativadas. Acredita-se que a vitamina D aumente a síntese de catelicidinas, levando assim a um melhor controle dos sintomas na dermatite atópica, aumentando sua expressão gênica e sua atividade microbicida de amplo espectro contra bactérias, fungos e vírus¹¹.

A asma e as doenças alérgicas constituem um importante problema de saúde pública, visto que a alergia respiratória continua a ser a doença crônica mais comum da infância e uma das principais causas de morbidade nas crianças. Segundo os autores, há estudos que sugerem a suplementação de vitamina D a doentes asmáticos para que se possa prevenir o desenvolvimento de asma, reduzir o risco e as consequências da doença e melhorar a resposta aos corticosteroides¹¹.

Propõe-se que em indivíduos que possuem baixa exposição solar, dieta inadequada, ou pertencem a população de risco para deficiência de vitamina D, exista um meio com menor concentração de IL-10, o que leva a maior inflamação da via aérea, e, além disto, resistência aos corticosteroides. É tido então que, níveis baixos de vitamina D estimulam a proliferação do músculo liso bronquial e a liberação de citocinas pró-inflamatórias, levando a obstrução e hiperresponsividade brônquica¹.

3. Conclusão

A vitamina D está relacionada com a regulação e manutenção do cálcio e fósforo no organismo, podendo ser absorvida pela exposição à radiação ultravioleta na pele e pela dieta, apesar de existirem poucos alimentos que possuem uma quantidade necessária para suprir as necessidades do indivíduo.

Esta vitamina é fundamental para a regulação do sistema imunitário, incluindo imunidade inata e adquirida. Ela possui enzimas metabolizadoras que adentram em diversos tipos celulares, principalmente as células do sistema imunológico. Isso faz com que esta vitamina lipossolúvel desempenhe a função de imunomoduladora.

Tendo como base o papel imunomodulador que a vitamina D possui, ela terá uma associação importante com doenças autoimunes, doenças alérgicas e infecções respiratórias.

Com base no exposto, tornam-se necessários mais estudos clínicos, a fim de ter um melhor resultado na associação da vitamina D e doenças. Isso mostrará, futuramente, a importância da mesma na prevenção e no tratamento de tais doenças, assim como a dosagem correta de suplementação.

4. Referências

1. Santos HLBS, Rosário Filho NR. Relação entre vitamina D e doenças alérgicas. Rev. Bras. Alerg. Imunopatol. 2012; 35(1):15-24.
2. Barral D, Barros AC, Araújo RPC. Vitamina D: Uma Abordagem Molecular. Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada [Internet]. 2007 [acesso em: 18 maio 2017];7(3):309-15. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4034/1519.0501.2007.0073.0019>.
3. Lopes PMA. O papel da vitamina D nas doenças autoimunes sistêmicas, em Porto/Portugal [dissertação]. Porto: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto; 2014. 16 p.
4. Marques CDL, Dantas AT, Fragoso TS, Duarte ALBP. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. Revista Brasileira de Reumatologia. 2010; 1(50):67-80.
5. Brunetto MA, Gomes MOS, Jeremias JT, Oliveira LD, Carciof AC. Imunonutrição: o papel da dieta no restabelecimento das defesas naturais. Acta Scientiae Veterinariae. 2007;35(3):230-32.
6. SBP. Deficiência de vitamina D em crianças e adolescentes. Departamento de Nutrologia [Internet]. 2014 [acesso em 18 maio 2017]. Disponível em: <http://www.sbp.com.br/src/uploads/2015/02/vitamina_d_dcnutrologia2014-2.pdf>.
7. Souza CL, Cunha De Sá LBP, Rocha DRTW, Arbex A. Vitamin D and Diabetes Mellitus: A Review. Open Journal Of Endocrine And Metabolic Diseases [Internet]. 2016 [acesso em 18 maio 2017];6(1):1-7. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4236/ojemd.2016.61001>.
8. Dini C, Bianchi A. The potential role of vitamin D for prevention and treatment of tuberculosis and infectious diseases. Annali Dell'istituto Superiore di Sanità [Internet]. 2012 [acesso em: 17 maio 2017]; 48(3):319-27. Disponível em: http://dx.doi.org/10.4415/ann_12_03_13.
9. Gunville CF, Mourani PM, Ginde AA. The Role of Vitamin D in Prevention and Treatment of Infection. Inflamm Allergy Drug Targets. 2013: 239-45.

10. Lima AC, Nunes IFOC. O Papel da Vitamina D na Dermatite Atópica / The Role of Vitamin D in Atopic Dermatitis. Unopar Cient Ciênc Biol Saúde [Internet]. 2015[acesso em 18 maio 2017];17(4):279-85. Disponível em: <<http://www.pgsskroton.com.br/seer/index.php/JHealthSci/article/viewFile/3271/3002>>.
11. Ribeiro C, Tavares B, Luís AS. Vitamina D e asma brônquica. Revista Portuguesa de Imunoalergologia [Internet]. 2013[acesso em 17 de maio de 2017];21(2):81-89. Disponível em: <<http://www.scielo.mec.pt/pdf/imu/v21n2/v21n2a02.pdf>>.