

POTENCIAL IMUNOMODULADOR DA VITAMINA D: LÚPUS ERITEMATOSO

Bianca Mariele de Oliveira 1¹
Eliza B. da Silva Almeida 2¹
Karen Aline da S. Pimentel 3¹
Nivaldo da Costa Leite 4¹
Dr.^a Suellen Iara Guirra Rosa. 2

RESUMO

Introdução: Além da sua função na homeostase do cálcio, acredita-se que a forma ativa da vitamina D apresenta efeitos imunomodulador sobre as células do processo imunológico, especialmente linfócitos T, bem como na produção e na influência de diversas citocinas. A interação da vitamina D junto ao sistema imunológico vem sendo alvo de um número crescente de publicações nos últimos anos. Estudos atuais têm descrito a deficiência de vitamina D junto a várias doenças autoimunes. O lúpus é uma doença inflamatória crônica, multissistêmica, de origem desconhecida e de tipo autoimune, caracterizada pela influência de diversos auto anticorpos. Portanto, o farmacêuticos com profissional podem cumprir um papel especial no atendimento das necessidades do paciente e na orientação para que o mesmo tenha um uma melhor qualidade de vida durante o tratamento. **Hipótese:** O papel imunomodulador da vitamina D ative a defesa do organismo, diminuindo os efeitos do lúpus no paciente. **Justificativa:** A carência de vitamina D em pacientes com lúpus pode causar o desenvolvimento de doenças e o aumento de citocinas inflamatórias que podem causar inflamações nos órgãos como doenças cardiovasculares, osteoporose **Objetivo:** Investigar a correlação entre a Vitamina D e seu efeito imunomodulador sobre o lúpus eritematoso. **Metodologia:** Realizar um estudo de revisão bibliográfica base de dados que será utilizado são: artigos encontrados no SCIELO, estudos clínicos encontrados no CLINICAL TRIALS.

Palavras-chave: Imunomodulador; vitamina D; colecalciferol; lúpus eritematoso autoimune; imunidade.

¹Alunos(as) do curso de Farmácia no UNIVAG – Centro Universitário de Várzea Grande.

² Professor(a) do curso de Farmácia do UNIVAG – Centro Universitário de Várzea Grande.

1. INTRODUÇÃO

O colecalciferol, mais conhecido por vitamina D, é uma vitamina lipossolúvel encontrada em poucos alimentos, sendo possível encontrar em quantidade maior nos peixes gordos, como exemplo temos o salmão, atum e a sardinha, mas também podem ser obtida através da luz solar na pele e na forma de medicamento. A vitamina D apresentada duas formas: D2 (ergo calciferol) e D3 (colecalciferol), são produzidas na epiderme através de raios ultravioletas ou ingeridas, são convertida por hidroxilação, no fígado formando hidroxivitamina D e no rim mediada por hidroxilase produzindo dihidroxivitamina ou calcitrol, são as formas ativas da vitamina D (BARRAL, BARROS E ARAUJO 2007).

O papel mais importante da vit. D é sobre a homeostase do cálcio e do fosfato, pois possui elementos que atuam no metabolismo e síntese óssea. Suas funções biológicas ocorrem perante sua ligação ao seu receptor VDR (vitamin D receptor), modulando a transcrição de genes específicos no núcleo das células alvos (BORGES 2014).

A interação da vitamina D com o sistema imune promove regulação e diferenciação de células linfócitos T, B e macrófagos (SOUZA et al 2011). Linfócitos T e B ativados expressam efeitos imunomoduladores sobre células citotóxicas (incluindo macrófagos e linfócitos), Já em modelos in vitro e in vivo, a vitamina D atua nas citocinas, regulando e ativando células CD4, elevando a quantidade e função das células T, resultando no aumento da imunidade inata e regulação da adquirida.

O lúpus é uma doença inflamatória crônica onde acomete o tecido conjuntivo, sendo uma doença de causa desconhecida e autoimune. Alguns fatores podem contribuir para o desenvolvimento do lúpus: fatores genéticos, hormonais e ambientais. Além disso, o lúpus atinge a maior parte dos pacientes do sexo feminino. Pessoas que já tem uma pré-disposição genética para o desenvolvimento do lúpus, ao interagir com fatores ambientais como irradiações solares ou doenças virais, seu organismo passa a apresentar alterações imunológicas causando um desequilíbrio na produção de anticorpos, onde esses anticorpos irão reagir com proteínas e atacar o próprio organismo, causando inflamações crônicas em diversos órgãos e tecidos. (BARRAL, BARROS E ARAUJO, 2007).

O lúpus apresenta como característica mancha vermelha fotossensível na região da (maça do rosto), bochecha e ponta do nariz onde apresenta alguns sintomas como cansaço, desânimo, inflamações nas articulações e órgãos, febre e diminuição dos glóbulos brancos e vermelhos. A forma sistêmica normalmente compromete os rins, as articulações, as membranas serosas e a pele. O tratamento farmacológico do lúpus inclui: imunossuppressores,

anti-inflamatórios não esteroidais, derivados da cloroquina e glicocorticoides (SOUSA et al 2011). Alguns estudos mostram que o uso da vitamina D e seus análogos auxiliam na prevenção de doenças autoimunes e no seu tratamento (MARQUES et al. 2010).

O LES está associado com a deficiência da vitamina D, tem um importante papel na diminuição das doenças autoimunes. Com base nas informações obtidas nesse estudo, torna evidente a importância do farmacêutico no acompanhamento do quadro do paciente para orientar e conscientizar sobre adesão ao tratamento, e recomendações do uso de protetor solar e menor exposição ao sol diminuindo assim a fotossensibilidade e favorecendo fatores como a síntese cutânea.

Os pacientes com lúpus sofrem com a fotossensibilidade (uma característica própria da doença), sendo assim é recomendado uma menor exposição ao sol. O tratamento é feito associando o uso de corticosteroide e a hidroxicloroquina, o que promove deficiência de vitamina D, que apresenta um papel imunomodulador importante no organismo (TEIXEIRA E COSTA 2012). O não desempenho desse papel imunomodulador pode levar ao aumento de citocinas inflamatórias, células B e autoanticorpos, com isso o risco de desenvolver doenças cardiovasculares, osteoporose e fadiga (ALBUQUERQUE E NOBRE).

Diante do exposto o trabalho tem o objetivo investigar o uso da vitamina D em pacientes com lúpus eritematoso, identificar as doses de vitamina D empregadas nos estudos clínicos, identificar as melhorias significativas dos sintomas na doença e suas complicações. Foi realizado uma revisão bibliográfica sobre o uso da vitamina D na atuação de defesa do organismo como imunomodulador para a diminuição dos efeitos prejudiciais do lúpus no organismo.

2. METODOLOGIA DA PESQUISA

O estudo foi realizado através da revisão de literatura sobre a ação da vitamina D no sistema imune que participa na fisiopatogênia do lúpus, mecanismo de ação da vitamina D no sistema imunológico, e benefícios da vitamina D no tratamento do lúpus. A base de dados utilizará SCIELO, estudos clínicos encontrados no CLINICAL TRIALS. A pesquisa teve como base: utilização de vocabulário em língua inglesa e portuguesa, busca sistematizada e hierarquizada.

Com relação aos critérios de inclusão, artigos de domínio público publicados entre o ano de 2005 até dezembro de 2019, publicações escritas em língua portuguesa e inglesa, os artigos foram selecionados em: revista científica; referencias de artigos completos selecionados; ou "sites" com reconhecida vinculação institucional e acadêmica. A busca virtual foi feita nas bases de dados Clinical Trials, de ensaios clínicos publicados sem limite de

ano de publicação, sem restrição de gênero, idade, etnicidade e divulgados na língua inglesa e portuguesa que relatem sobre o uso da vitamina D no tratamento de pacientes com lúpus eritematosos.

Foram utilizados como critérios de exclusão os artigos científicos que não tinham como tema central o potencial imunomodulador da vitamina D no Lúpus eritematoso, publicações escritas em qualquer outra língua que não constem nos critérios de inclusão, estudos publicados antes do ano 2010 ou após 30/03/2019, estudos não incluídos nas bases de dados pesquisadas, exceto artigos sobre o mecanismo de ação da vitamina D no sistema imunológico; sobre a fisiopatologia do lúpus; os efeitos benéficos da vitamina D no tratamento do Lúpus.

Estratégia de busca dos relatos de casos publicados: A busca feita nas bases de dados foi analisada vários parâmetros, como: potencial imunomodulador da vitamina D, suplementação com vitamina D em pacientes com lúpus, insuficiência de vitamina D, relação entre baixos níveis de vitamina D e manifestação do lúpus, efeitos da vitamina D no tratamento do lúpus, mecanismo de ação da vitamina D, fisiopatologia do lúpus.

Etapas de seleção dos artigos: Seleção da base de dados, leitura do título, resumo, leitura do artigo completo, seleção ou não do artigo.

Análise do artigo selecionado: O artigo selecionado será disponível em quadro contendo nome do autor, título e principais resultados

Etapas de seleção dos casos clínicos: análise de títulos, leitura dos casos clínicos, resultados apresentados, efeitos.

Aspectos Éticos e Deontológicos: Para este tipo de estudo não há necessidade de análise por Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), segundo o regramento estabelecido na Resolução CNS-MS N° 510, DE 07 DE ABRIL DE 2016.

3. RESULTADO (S)

Após a revisão da literatura e dos estudos de casos clínicos segundo a metodologia descrita acima, foi realizada a seleção dos artigos e casos clínicos relacionados ao tema. Assim foram localizados 63 casos clínicos e 24 artigos (**Figura 1 e Figura 2**).

Em relação aos estudos clínicos, após analisar o título, 30 foram selecionados. Após a leitura do resumo, 15 foram selecionados pela leitura integral, e 8 foram selecionados para o estudo, assim de acordo com o conteúdo que continham, identificando-se os aspectos relevantes e os conceitos para a construção deste estudo (**Figura 1**).

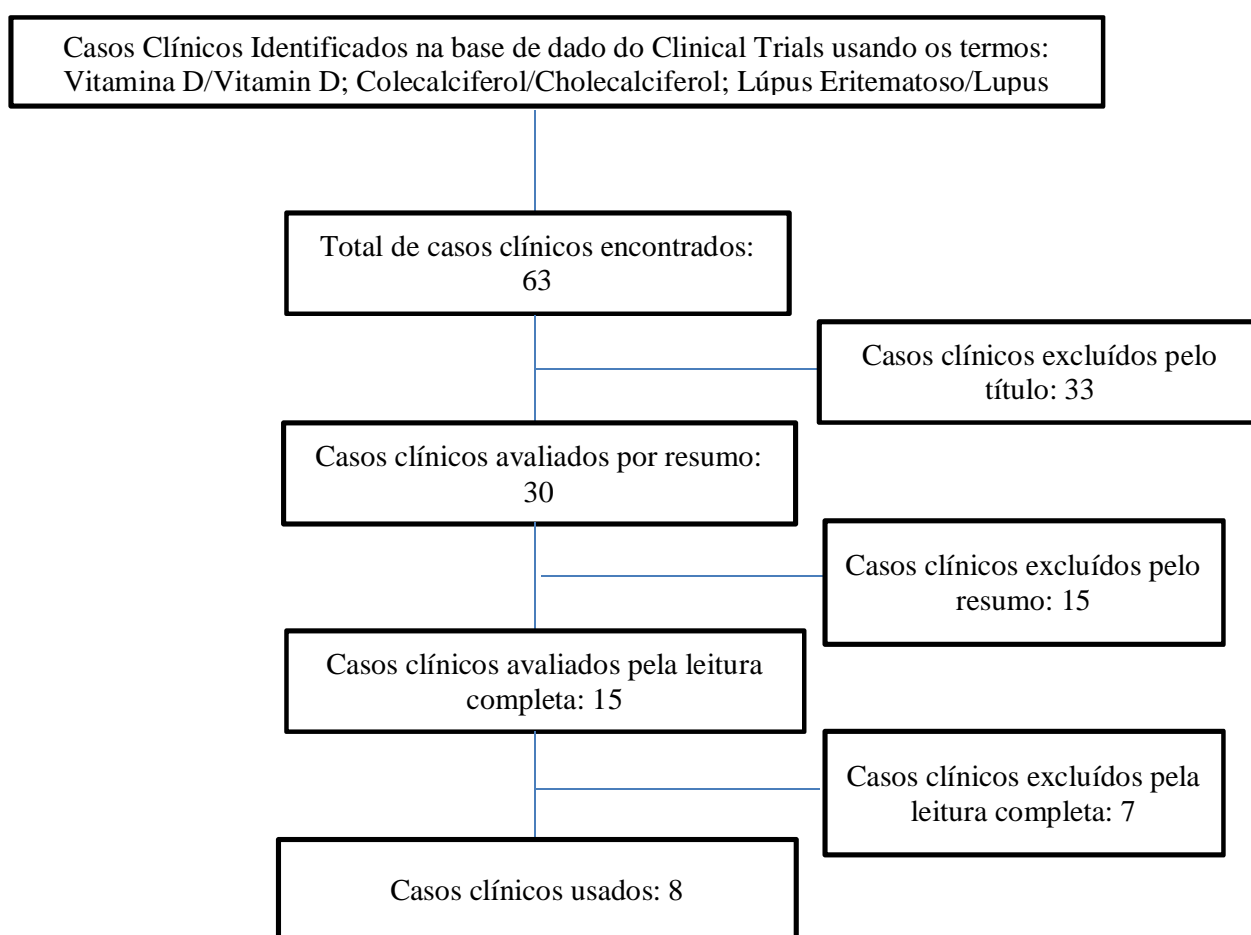


Figura 1: Fluxograma para a seleção dos casos clínicos para a revisão bibliográfica.

Em relação ao artigos científicos, após a análise dos títulos, 24 foram selecionados. Após a leitura do resumo do artigo, 8 foram selecionados pela leitura integral, e posteriormente, 3 foram selecionados para este estudo (**Figura 2**).

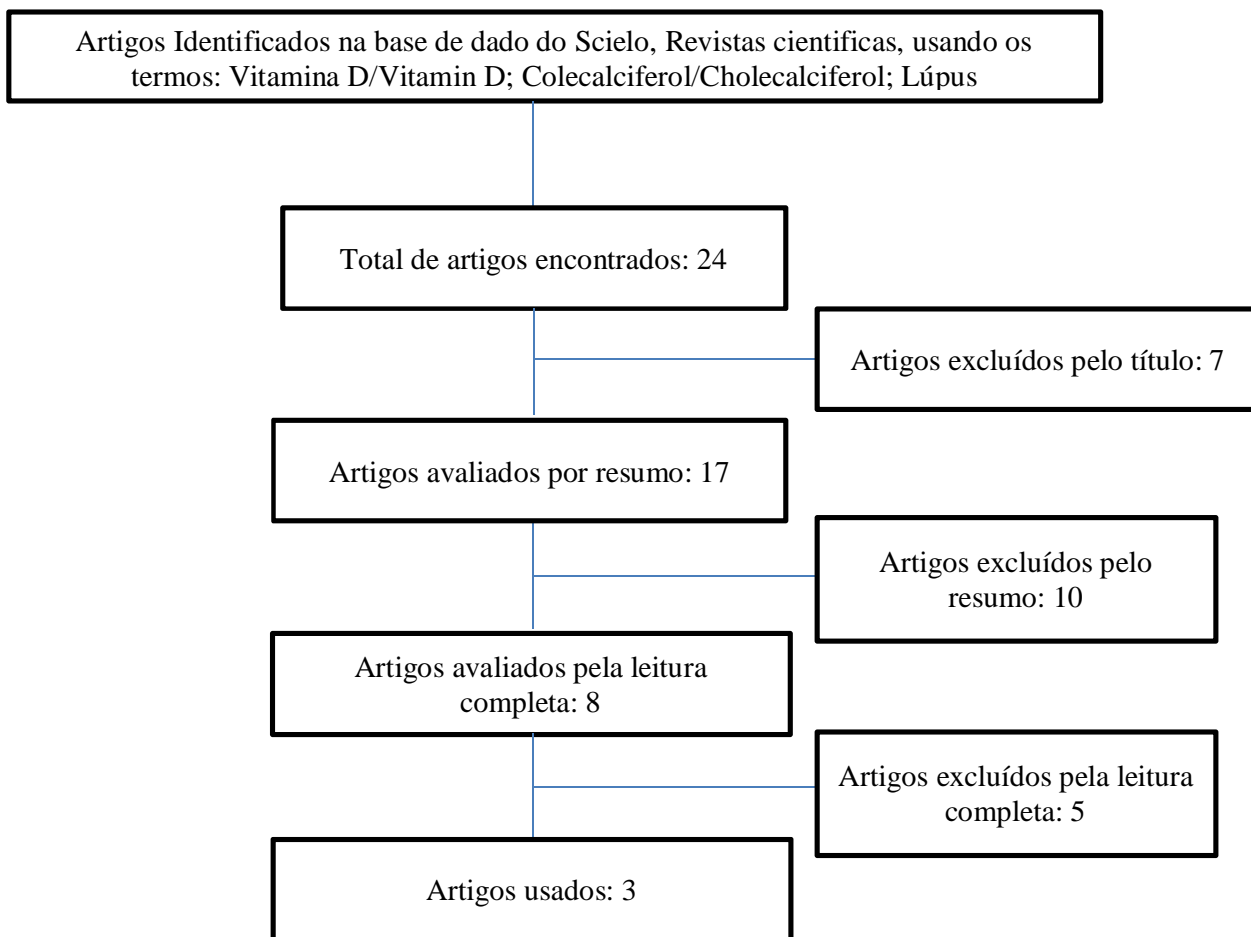


Figura 2: Fluxograma para a seleção dos artigos para a revisão bibliográfica.

No **Quadro 1** foi demonstrado as principais características encontradas em oito estudos clínicos selecionados que incluíram: título científico da pesquisa, tipo de estudo; fase do estudo; condição da doença (lúpus), intervenção e dose (vitamina D e/ou placebo); gênero, idade e quantidade de participantes. Além disso, informações relacionadas quanto a: fase do estudo, período, local, status da pesquisa.

	Título do Estudo/ Identificação do Ensaio	Condição da Doença	Intervenção/ Dose (UI)	Gênero/ Idade	Nº pessoas	Fase do Estudo	Data	Status.	Local
1	Status da vitamina D, doença específica e resultados de qualidade de vida em pacientes com lúpus cutâneo. NCT01498406	Cutânea LE	vitamina D 4000 (8 meses) Placebo: 4000 (8 meses)	F/M Acima de 18 anos;	3	Fase 2	2011 a 2013	Rescindido	Estados Unidos. Investigadores : Dermatologia Emory
2	Tratamento com vitamina D3 no lúpus eritematoso sistêmico pediátrico. NCT01709474	LES	vitamina D 6000 (18 semanas) Placebo: 400(18 semanas)	F/M 5 a 20 anos	7	Fase 2	2013 a 2014	Terminado com Resultados	Estados Unidos Investigadores : Universidade da Pensilvânia, Universidade da Califórnia, São Francisco
3	Vitamina D3 no Lúpus Eritematoso Sistêmico NCT00710021	LES	vitamina D 2000 e 4000 (12 semanas)	Fem/ Masc Acima de 18 anos;	57	Fase 2	2008 a 2011	Concluído com Resultados	Estados Unidos Investigadores : Instituto Feinstein de Pesquisa Médica, Universidade Medica da Carolina do Sul.
	Título do Estudo/ Identificação do Ensaio	Condição da Doença	Intervenção/ Dose (UI)	Gênero/ idade	Nº pessoas	Fase do Estudo	Data	Status.	Local
4	Terapia com vitamina D em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) NCT00418587	LES	vitamina D: 800, 2000 e 4000	F /M 18 a 85 anos;	18	Fase 1	2006 a 2014	Concluído	Estados Unidos Investigadores : Universidade Medica da Carolina do Sul

5	Suplementação de Vitamina D no Lúpus Eritematoso Sistêmico NCT01413230	Deficiência de vitamina D	vitamina D 100000 UI (9 semana)	F/M Acima de 18 anos;	20	— —	2010 a 2011	Concluído	França Investigadores : Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
6	Vitamina D para melhorar a função endotelial no LES NCT01911169	Aterosclerose LES	vitamina D 5000	F/M 18 a 80 anos;	9	Fase 2	2011 a 2014	Concluído com resultados	Estados Unidos Investigadores : Universidade Médica da Carolina do Sul
7	O efeito da suplementação de vitamina D nos marcadores de atividade da doença no lúpus eritematoso sistêmico (LES) NCT01425775	LES	vitamina D 2000 (12 meses) Placebo	Fem/ Masc 18 a 60 anos	248	— —	2010 a 2011	Concluído	Egito Investigadores : Universidade de Alexandria
8	Suplementação de colecalciferol na atividade da doença, fadiga e massa óssea no lúpus eritematoso sistêmico juvenil. NCT01892748	LES	vitamina D 50.000 (24 semanas) Placebo cápsulas semelhantes de colecalciferol 24 semanas Placebo	Fem; 10 a 25 anos	60	----- ---	2012 a 2016	Concluído	Brasil Investigadores : Universidade de São Paulo - Faculdade de Medicina

No **Quadro2** foi demonstrado os resultados (desfechos) da vitamina D foram apresentados

	Título do Estudo	RESULTADOS
1	Status da vitamina D, doença específica e resultados de qualidade de vida em pacientes com lúpus cutâneo.	Doenças autoimunes incluindo a doença de Crohn e esclerose múltipla, a suplementação com vitamina D em altas doses melhora a gravidade da doença.
2	Tratamento com vitamina D3 no lúpus eritematoso sistêmico pediátrico.	Buscou avaliar as mudanças no nível da função imunológica dos pacientes (IFN), e possíveis efeitos tóxicos da Vit. D
3	Vitamina D3 no Lúpus Eritematoso Sistêmico	Ambas as doses foram bem toleradas e seguras, mas reduziu os níveis de IFN Nos pacientes com LES deficientes de vitamina D
4	Terapia com vitamina D em pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES)	Investigar a segurança e eficácia de diferentes doses de vitamina D em pacientes com LES.
5	Suplementação de Vitamina D no Lúpus Eritematoso Sistêmico	Ainda não houve publicação de resultados.
6	Vitamina D para melhorar a função endotelial no LES	Modulação positiva a função endotelial nos pacientes com LES.
7	O efeito da suplementação de vitamina D nos marcadores de atividade da doença no lúpus eritematoso sistêmico (LES)	Melhora nos marcadores inflamatórios e homeostáticos, tendência de melhora Clínica subsequente.
8	Suplementação de colecalciferol na atividade da doença, fadiga e massa óssea no lúpus eritematoso sistêmico juvenil.	Diminuiu a atividade da doença LES e houve melhora na fadiga dos pacientes.

Em relação aos artigos científicos, no **Quadro 3** foi demonstrado as principais características encontradas nos 3 artigos científicos selecionados que incluíram: o título científico; intervenção e dose (vitamina D), ano de publicação e autores. Além disso, informações relacionadas quanto aos: resultados e benefícios da vitamina D foram apresentados.

Quadro 4: Relação dos 3 artigos científicos encontrados na base de dados do Scielo e Revistas científicas e suas principais características.

Título do Estudo	Intervenção	Dose	Ano de Publicação	Resultados	Benefício	Autores
Papel da vitamina D no lúpus eritematoso sistêmico	Droga: Vitamina D	Droga: 4000 UI/dia por 3 meses	16/05/2012	O estudo mostrou que as doses foram seguras e bem toleradas em pacientes afro-americanos.	Ensaio <i>in vitro</i> mostraram que a suplementação de vitamina D diminui as anomalias características do LES.	Thaís de Mattos Teixeira; Célia Lopes da Costa
Avaliação da suplementação de vitamina D em pacientes com lúpus eritematoso de início juvenil: estudo clínico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.	Droga: Colecalciferol Comparador: placebo	Droga: 50.000 UI/semana por 6 meses Comparador: 1x por semana por 6 semanas	2015	O estudo apresentou melhora na atividade da doença e fadiga no Lúpus Eritematoso Sistêmico Juvenil	Melhora significativa no escore da fadiga, incluindo a fadiga com facilidade, fadiga durante o exercício, fadiga a médios esforços e fadiga considerada um problema.	Glauce Leão Lima
Deficiência de vitamina D (25OH) e seu impacto na qualidade de vida: uma revisão de literatura	Droga: Colecalciferol Comparador: placebo	Droga: 2000 UI/dia Por 12 meses Comparador: Placebo 1x ao dia por 12 meses	23/08/2018	Melhorou os níveis de marcadores inflamatórios e hemostáticos e reduziu a atividade da doença.	Expansão das células T reguladoras e à sua capacidade de reduzir a frequência de células Th1, células Th17, linfócitos B e autoanticorpos.	Daniela Barbosa Kratz; Giancarlos Soares e Silva; Adrielli Tenfen.

4. DISCUSSÃO

O LES é uma doença inflamatória crônica, de etiologia desconhecida e autoimune. Neste sentido, como parte da abordagem terapêutica, diversos agentes tem sido empregados, incluindo a suplementação com a vitamina D, especialmente por via oral, por ser um método barato, bem tolerado e seguro para repor e manter os níveis normais no organismo (**Borba et al., 2008**). De fato, alguns estudos científicos com grau de recomendação e força de evidência D, tem demonstrado que a suplementação com vitamina D deve ser considerada em todos os pacientes com LES, uma vez que seu déficit pode ocorrer com a fotoproteção e o uso de fármacos antimaláricos (**Borba et al., 2008**).

Neste sentido, o objetivo do nosso trabalho, foi investigar nas bases de dados científicas conforme a metodologia acima, o emprego da vitamina D (versus placebo ou nenhuma intervenção) em pacientes com LES.

Em relação aos 3 artigos científicos selecionados neste estudo, foi possível observar que não há consenso em relação a dosagem e na duração do tratamento com a vitamina D (**Quadro 4**). Além disso, todos os estudos apresentaram aumento nos níveis séricos de vitamina D e forneceram evidência dos benefícios da suplementação com vitamina D em pacientes com insuficiência/deficiência mostrando que a suplementação de vitamina D (4.000 UI diárias) foi considerada segura e bem tolerada (KAMEN, 2015; LIMA, 2016; RUIZ, 2010; TERRIER, 2012).

Em relação aos 8 casos clínicos identificados e selecionados conforme os critérios de inclusão e exclusão na base de dados do *Clinical Trials* (**Quadro 1**), foi possível notar que os ensaios clínicos presentes nesta revisão foram realizados em diferentes locais ao redor do mundo, incluindo os Estados Unidos, França, Egito e Brasil.

No ensaio clínico 1, a suplementação de vitamina D de alta dose diária (4.000 UI) versus dose baixa (400 UI) por 8 meses em pacientes com lúpus cutâneo, pretendia avaliar a melhoria na qualidade de vida dos participantes. Os autores discorrem que em outras doenças autoimunes incluindo a doença de Crohn e esclerose múltipla, a suplementação com vitamina D em altas doses melhora a gravidade da doença. No entanto, o ensaio clínico foi rescindido, não sendo possível avaliar a intervenção.

No ensaio clínico 2, a suplementação de vitamina D de alta dose diária (4.000 UI) versus dose baixa (400 UI) por 18 semanas em crianças com LES, buscou avaliar a função imunológica dos participantes (interferon - IFN) e o aparecimento de possíveis efeitos tóxicos da vitamina D para o grupo que recebeu o tratamento com alta dose. No entanto, o ensaio clínico foi encerrado devido a problemas de viabilidade de recrutamento, não sendo possível avaliar a intervenção.

No ensaio clínico 3, a suplementação de vitamina D de alta dose diária (4.000 ou 2.000 UI) versus placebo (vitamina D simulada) por 12 semanas em 57 pacientes com LES, buscou avaliar seus efeitos imunomoduladores sobre a liberação da citocina pró-inflamatória IFN. Os resultados demonstraram que a suplementação de vitamina D (ambas as doses) por dia foi segura e bem tolerada, mas não reduziu os níveis de IFN em pacientes com LES deficientes de vitamina D. Os autores do estudo argumentam que o tratamento com vitamina D por um período mais longo podem ser necessários para impactar na resposta imunológica dos pacientes.

No ensaio clínico 4, se a por se tratar de um ensaio clínico de fase 1, o objetivo do estudo foi testar a segurança e eficácia de diferentes doses de vitamina D (800, 2.000 e 4.000 UI) em pacientes com LES. Os autores do estudo pretendem investigar nas próximas etapas clínicas se a vitamina D pode ser usada como tratamento e/ou preventivo do LES.

No ensaio clínico 5, o objetivo do estudo foi avaliar a resposta imune celular após a suplementação de vitamina D (100.000 UI por 4 semanas e 6 meses) em pacientes com LES. Os autores do estudo pretendem investigar a ausência de hipercalcemia ou litíase durante e após a suplementação de vitamina D, além do acompanhamento imunológico de células T e B

(incluindo Treg e Th17). No entanto, o ensaio clínico ainda não publicou os resultados encontrados.

No ensaio clínico 6, o objetivo foi avaliar a função endotelial após a suplementação de vitamina D de alta dose diária (5.000 UI) versus dose baixa (400 UI) em pacientes com LES. O endotélio é importante não apenas na regulação do tônus vascular, mas também na modulação da inflamação. Os resultados mostraram que a vitamina D, modulou positivamente a função endotelial nos pacientes com LES.

No ensaio clínico 7, randomizado e controlado por placebo, o objetivo foi avaliar alterações nos marcadores inflamatórios antes e após a suplementação de vitamina D de alta dose diária (2.000 UI) por 12 meses em 248 pacientes com LES. Os resultados mostraram que a vitamina D, melhora os marcadores inflamatórios e hemostáticos, além disso mostram uma tendência de melhora clínica subsequente. No entanto, é importante destacar que recentemente, no ano de 2018 o trabalho foi retirado da publicação no *Journal Rheumatol*.

No ensaio clínico 8 realizado no Brasil, após a suplementação de vitamina D (50.000 UI) por 24 semanas em pacientes com LES juvenil, os resultados demonstraram que a vitamina D foi eficaz em diminuir a atividade da doença e também foi hábil em melhorar a fadiga dos pacientes, demonstrando o papel potencial da vitamina D no LES de início juvenil.

Por fim, é importante destacar que ainda não existe uma causa definida para o LES, mas acredita-se que uma combinação de fatores genéticos, imunológicos, hormonais e ambientais seja responsável por seu desenvolvimento (SOUZA, 2017). Sua interação com o sistema imunológico parece associar-se por sua ação sobre a regulação e a diferenciação de células como linfócitos T e B que participam de forma fundamental na formação de anticorpos. E através dos ensaios clínicos e dos artigos científicos, pode-se observar que a vitamina D nas doses empregadas apresentou desfecho favorável nos tratamentos do LES, o que reforça seu papel imunomodulador. No entanto, é importante considerar que outros estudos sejam necessários para reforçar o papel chave da vitamina D em pacientes com LES.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

- A suplementação com vitamina D aumentou os níveis séricos da vitamina, observado nos artigos e ensaios clínicos analisados;
- Não há consenso na padronização das doses a serem utilizadas na suplementação de vitamina D;
- A vitamina D modulou positivamente a função endotelial nos pacientes com LES, embora o mecanismo ainda seja pouco compreendido.
- A vitamina D foi eficaz em diminuir a atividade do LES de início juvenil.

REFERÊNCIAS

ABOU-RAYA Anna, Universidade de Alexandria; O efeito da suplementação de vitamina D nos marcadores de atividade da doença no lúpus eritematoso sistêmico (LES), 2011. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01425775?term=vitamin+d+lupus&draw=2&rank=7>. Acesso em: 15 de outubro de 2020.

ALBUQUERQUE, Lucas; Tavares Cruz, Maria Elizabeth Pereira NOBRE. A Relação da vitamina D com Lúpus Eritematoso Sistêmico. II Congresso Brasileiro de Ciências da Saúde. II CONBRACIS. Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte.

Assistance Publique-Hôpitaux de Paris; Suplementação de vitamina D no lúpus eritematoso sistêmico (VITALUP), 2011. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01413230?term=vitamin+d+lupus&draw=2&rank=5/>. Acesso em: 15 de outubro de 2020.

BARRAL, Danilo; BARROS, Adna Conceição; DE ARAÚJO, Roberto Paulo Correia. Vitamina D: uma abordagem molecular. Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada, v. 7, n. 3, p. 309-315, 2007.

BORBA, Eduardo Ferreira et al. Consenso de lúpus eritematoso sistêmico. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 48, n. 4, p. 196-207, 2008.

BORGES, Jéssica Mendes. Suplementação com Vitamina D: Uma revisão sistemática. UFBA/SIBI/Bibliotheca Gonçalo Moniz, Ed., Conclusão do curso de Medicina, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador-BA, p. 3-27, 2014.

DELONG, Laura K., MD, MPH, Emory University; Status da vitamina D, resultados específicos da doença e qualidade de vida em pacientes com lúpus cutâneo, 2013. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01498406?term=vitamin+d+lupus&draw=2&rank=1>. Acesso em: 15 de outubro de 2020.

EAT RIGHT LOVEAT FEEL AMAZING, DE ALMEIDA, Mafalda Rodrigues. Devemos tomar suplementos de Vitamina D?, 2020.

Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas (NIAID), Tratamento com vitamina D 3 no Lúpus Eritematoso Sistêmico Pediátrico, 2014. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01709474?term=vitamin+d+lupus&draw>.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01709474?term=vitamin+d+lupus&draw=2&rank=2>. Acesso em: 15 de outubro de 2020.

Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas (NIAID), Vitamina D3 no lúpus eritematoso sistêmico, 2011. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00710021?term=vitamin+d+lupus&draw=2&rank=3>. Acesso em 15 de outubro de 2020.

Jim C. Oates, Universidade Médica da Carolina do Sul; Vitamina D para melhorar a função endotelial no LES, 2014. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01911169?term=vitamin+d+lupus&draw=2&rank=6>. Acesso em: 15 de outubro de 2020.

KRATZ, Daniela Barbosa; SILVA, Giancarlos Soares; TENFEN, Adrielli. Deficiência de vitamina D (25OH) e seu impacto na qualidade de vida: uma revisão de literatura. RBAC, v. 50, n. 2, p. 118-23, 2018.

LIMA, Glauce Leão. Avaliação da suplementação de vitamina D em pacientes com lúpus eritematoso de início juvenil: estudo clínico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. 2015. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

MARQUES, Cláudia Diniz Lopes et al. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 50, n. 1, p. 67-80, 2010.

PEREIRA, Rosa Maria Rodrigues, Universidade de São Paulo, Suplementação de colecalciferol na atividade da doença, fadiga e massa óssea no lúpus eritematoso sistêmico juvenil, 2014. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01892748?term=vitamin+d+lupus&draw=2&rank=8>. Acesso em: 15 de outubro de 2020.

PEZZOLE, Eliana Regina; OSELAME; Gleidson Brandao. Fatores de Risco para o Lúpus Eritematoso Sistêmico: Revisão da Literatura. Revista Uniandrade 2014, 15(1): 65-77.

SOUSA, Joyce Ramalho et al. Efeito da suplementação com vitamina D em pacientes com Lúpus eritematoso sistêmico: uma revisão sistemática. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 57, n. 5, p. 466-471, 2017.

TEIXEIRA, Thaisa de Mattos; COSTA, Célia Lopes da. Papel da vitamina D no lúpus eritematoso sistêmico. Revista de Nutrição, v. 25, n. 4, p. 531-538, 2012.

Universidade Médica da Carolina do Sul. Terapia com vitamina D em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES), 2014. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00418587?term=vitamin+d+lupus&rank=4>. Acesso em: 15 de outubro de 2020.