
INFLUÊNCIA DA VITAMINA D NO SISTEMA IMUNOLÓGICO: REVISÃO DE LITERATURA

INFLUENCE OF VITAMIN D ON THE IMMUNE SYSTEM: LITERATURE REVIEW

Michele Alves de Lima Pontes^a, Sunamita Sthefane Santos Rodrigues^a,
Carlos Anderes dos Santos^a

^a – Centro Universitário Goyazes - UniGoyazes, Rodovia GO-060, Km 19, nº 3.184, Setor Laguna Park, CEP 75380-000, Trindade, GO, Brasil.

*Correspondente: carlos.santos@unigoyazes.edu.br

Resumo

Objetivo: investigar e descrever, de acordo com a literatura científica, sobre a influência e benefícios da Vitamina D no sistema imunológico. *Material e Métodos:* Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica, exploratória realizada por meio de uma revisão de literatura. A coleta de dados foi realizada nas bases de dados: Scientific Electronic Library Online (SciELO) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (PUBMED), no período de 2013 a 2023. *Resultados:* A vitamina D, através da fortificação e suplementação alimentar, é uma nova estratégia de saúde promissora e, portanto, oferece oportunidades para a indústria alimentar e os investigadores em nutrição trabalharem em conjunto para determinar como alcançar este potencial benefício para a saúde. *Conclusão:* Diante ao estudo apresentado e de acordo com a literatura científica, a Vitamina D apresenta grande influência e benefícios no sistema imunológico, pois a mesma desempenha um papel fundamental na homeostase do cálcio e, portanto, fornece um importante suporte no crescimento ósseo, auxiliando na mineralização da matriz de colágeno, é benéfica a saúde óssea, promove a mineralização da matriz de colágeno nos ossos, tem papel antioxidante e antiinflamatório, entre outros benefícios.

Palavras-Chave: Saúde. Sistema Imunológico. Influência. Vitamina D.

Abstract

Objective: to investigate and describe, in accordance with scientific literature, the influence and benefits of Vitamin D on the immune system. *Material and Methods:* This is an exploratory bibliographic review study carried out through a literature review. Data collection was carried out in the databases: Scientific Electronic Library Online (SciELO) and *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (PUBMED), from 2013 to 2023. *Results:* Vitamin D, through food fortification and supplementation, is a promising new health strategy and therefore offers opportunities for the food industry and nutrition researchers to work together to determine how to achieve this potential health benefit. *Conclusion:* In view of the study presented and in accordance with the scientific literature, Vitamin D has great influence and



benefits on the immune system, as it plays a fundamental role in calcium homeostasis and, therefore, provides important support in bone growth, helping in the mineralization of the collagen matrix, it is beneficial to bone health, promotes the mineralization of the collagen matrix in bones, has an antioxidant and anti-inflammatory role, among other benefits.

Keywords: Health. Immune System. Influence. Vitamin D.

Introdução

O sistema imunológico defende o corpo contra organismos estranhos e invasores, promovendo imunidade protetora enquanto mantém a tolerância a si mesmo. As implicações da deficiência de vitamina D no sistema imunitário tornaram-se mais claras nos últimos anos e, no contexto da deficiência de vitamina D, parece haver um aumento da susceptibilidade à infecção e à diátese, num hospedeiro geneticamente susceptível à autoimunidade (AO; KIKUTA; ISHII, 2021).

O papel da vitamina D na saúde foi definido pela primeira vez pela sua deficiência, que resulta em raquitismo em crianças e osteomalácia em adultos. A vitamina D foi descrita pela primeira vez no início de 1600 e, apesar do nome, é um pró-hormônio; porque os humanos não a obtêm apenas através da dieta. A vitamina D é produzida após exposição à radiação ultravioleta B (comprimento de onda 290-315 nm) e também pode ser obtida através de dieta e suplementos (JONES, 2022).

A vitamina D apresenta papéis importantes, além dos seus efeitos clássicos no cálcio e na homeostase óssea. Como o receptor da vitamina D é expresso nas células do sistema imunológico (células B, células T e células apresentadoras de antígenos) e todas essas células imunológicas são capazes de sintetizar o metabólito ativo da vitamina D, a vitamina D tem a capacidade de agir de maneira autócrina em um meio imunológico local. A vitamina D pode modular as respostas imunes inatas e adaptativas. A deficiência de vitamina D está associada ao aumento da autoimunidade, bem como ao aumento da suscetibilidade à infecção. Como as células imunológicas em doenças autoimunes respondem aos efeitos benéficos da vitamina D, os efeitos benéficos da suplementação de indivíduos com deficiência de vitamina D com doenças autoimunes podem se estender além dos efeitos na homeostase óssea e do cálcio (MENEZES *et al.*, 2021).

As ações clássicas da vitamina D são promover a homeostase do cálcio e promover a saúde óssea. A vitamina D aumenta a absorção de cálcio no intestino delgado e estimula a

diferenciação dos osteoclastos e a reabsorção de cálcio nos ossos. A vitamina D também promove a mineralização da matriz de colágeno nos ossos. Em humanos, a vitamina D é obtida a partir da dieta ou sintetizada na pele (BAHRAMI *et al.*, 2020).

Os efeitos benéficos da vitamina D na imunidade protetora devem-se, em parte, aos seus efeitos no sistema imunológico inato. Sabe-se que os macrófagos reconhecem o lipopolissacarídeo LPS, um substituto para a infecção bacteriana, através de receptores toll like (TLR). O envolvimento de TLRs leva a uma cascata de eventos que produzem peptídeos com potente atividade bactericida, como catelicidina e beta defensina 4. Esses peptídeos colocalizam-se dentro dos fagossomas com bactérias injetadas, onde rompem as membranas celulares bacterianas e têm potente atividade antimicrobiana (LEE, 2020).

A vitamina D intervém no metabolismo do cálcio e do fosfato e na homeostase óssea. Estudos experimentais demonstraram que a 1,25-di-hidroxitamina D (calcitriol) gera atividades imunológicas no sistema imunológico inato e adaptativo e na estabilidade da membrana endotelial. Baixos níveis séricos de 25-hidroxitamina D (25(OH)D) estão associados a um risco aumentado de desenvolvimento de doenças relacionadas ao sistema imunológico, como psoríase, diabetes tipo 1, esclerose múltipla e doenças autoimunes. Vários ensaios clínicos descrevem a eficácia da suplementação de vitamina D e seus metabólitos no tratamento dessas doenças que resultam em resultados variáveis. Diferentes resultados de doenças são observados no tratamento com vitamina D, uma vez que uma alta diferença interindividual está presente na expressão gênica complexa em células mononucleares do sangue periférico humano. No entanto, ainda não se sabe totalmente qual o nível sérico de 25(OH)D necessário. A recomendação atual é aumentar a ingestão de vitamina D e ter exposição solar suficiente para ter 25(OH)D sérica em um nível de 30 ng/mL (75 nmol/L) e melhor em 40–60 ng/mL (100–150 nmol /L) para obter os benefícios ideais da vitamina D para a saúde (SÎRBE *et al.*, 2022).

As enzimas que metabolizam a vitamina D e os receptores de vitamina D estão presentes em muitos tipos de células, incluindo várias células do sistema imunológico, como células apresentadoras de antígenos, células T, células B e monócitos. Dados *in vitro* mostram que, além de modular as células do sistema imunológico inato, a vitamina D também promove um estado imunológico mais tolerogênico. Dados *in vivo* de animais e de estudos de

suplementação de vitamina D em humanos demonstraram efeitos benéficos da vitamina D na função imunológica, em particular no contexto da autoimunidade (PRIETL *et al.*, 2013).

BULEU *et al.* (2019), dizem em seu estudo que a deficiência de vitamina D, provoca um desequilíbrio na remodelação óssea, sendo um problema de saúde pública global e a sua frequência está a aumentar. Devido aos efeitos pleiotrópicos da vitamina D, sua deficiência está relacionada à maior risco de doenças cardiovasculares, doenças infecciosas e doenças autoinflamatórias, como artrite reumatoide (AR), lúpus eritematoso sistêmico (LES), e esclerose múltipla (EM).

Além disso, a ingestão de vitamina D para o tratamento e prevenção de doenças tem sido debatida, dado o seu efeito imunossupressor. Os efeitos anticancerígenos da vitamina D encontraram aplicação no tratamento do câncer (JEON; SHIN, 2018). Estudos recentes mostraram que células imunológicas, como monócitos, macrófagos, células dendríticas e linfócitos, expressam o receptor de vitamina D e uma enzima ativadora de vitamina D, indicando que essas células podem produzir e responder à vitamina D ativada. A deficiência pode ter um impacto significativo nos distúrbios inflamatórios (AO; KIKUTA; ISHII, 2021).

A escolha pelo presente tema justifica-se pelo fato de evidenciar a importância da vitamina D para o sistema imunológico visto que, apresenta efeitos imunomoduladores sobre as células, agindo na imunidade, tanto no sistema imunológico inato quanto no adquirido, mais especificamente, a vitamina D tem ação nas junções celulares, aumenta a imunidade inata, induz a produção de peptídeos antibacterianos, diminui a liberação de substâncias pró inflamatórias, modula a resposta imunológica adaptativa, tem papel antioxidante, anti-inflamatório e regula o Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona.

Este estudo é relevante e importante, pois todos, ou seja, a sociedade em geral poderá saber e adquirir mais conhecimentos sobre os benefícios da Vitamina D no sistema imunológico, especialmente profissionais que atuam na área de saúde, pois é comprovado que os níveis de vitamina D insuficientes ou prejudicados podem levar a desregulação do sistema imune, resultando na predisposição de doenças como lúpus, esclerose múltipla, alergias, Diabetes Mellitus, entre outros. Deste modo, os baixos níveis de vitamina D são extremamente prejudiciais à saúde do ser humano e estão relacionados ao desenvolvimento de doenças autoimunes e que sua suplementação auxilia no tratamento e prevenção (MATHIEU, 2015).

O objetivo desse estudo é investigar e descrever, de acordo com a literatura científica, sobre a influência e benefícios da Vitamina D no sistema imunológico.

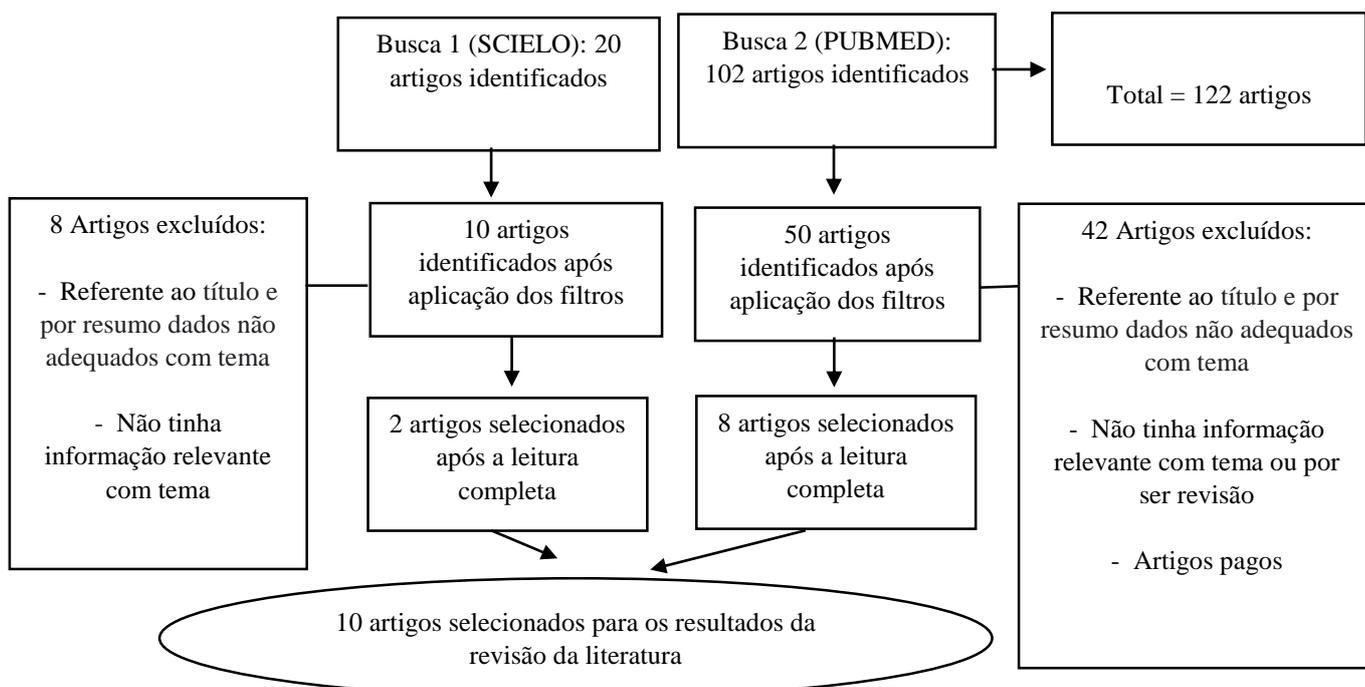
Material e Métodos

Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica, exploratória realizada por meio de uma revisão de literatura. A coleta de dados foi realizada nas bases de dados: Scientific Electronic Library Online (SciELO) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (PUBMED), no período de 2013 a 2023 (últimos dez anos), com a associação dos Descritores (DECS): “Saúde Humana”, “Vitamina D”, “influência”, “benefícios”, “sistema imunológico”. Bem como seus descritores (MeSh) na língua inglesa: “*Human Health*”, “*Vitamin D*”, “*influence*”, “*benefits*”, “*immune system*”. Para as buscas utilizaram-se como conectores: AND/OR.

Como critérios de inclusão estabelecidos foram selecionados artigos publicados no período de 2013 a 2023, disponibilizados na íntegra, com acesso livre, em formato pdf e on-line, publicados nos idiomas de língua portuguesa e inglesa. Como critérios de exclusão foram desconsiderados estudos não condizentes aos objetivos da pesquisa, sem disponibilidades do arquivo na íntegra, publicações em idiomas diferentes dos pré-estabelecidos e artigos publicados antes do ano de 2013.

Através da figura 1, é apresentado um fluxograma o qual apresenta o caminho seguido no processo de construção da amostra analisada na presente revisão, sendo apontados os resultados posteriormente a aplicação dos critérios de exclusão:

Figura 1. Fluxograma das buscas no portal regional da SCIELO e PUBMED.



Fonte: Autoras do Trabalho (2023).

Conforme demonstrado no fluxograma acima, para o estudo foram selecionados 122 artigos nas bases Scielo e Pubmed, após a leitura na íntegra dos resumos e aplicação dos critérios de inclusão foram excluídos 112, sendo incluídos, portanto, 10 artigos na amostra final, ou seja, para os resultados finais da pesquisa. Ressalta-se que nos resultados a maioria dos artigos utilizados foram de revisão de literatura pelo fato da escassez de publicações de artigos originais referente ao tema. Assim sendo utilizou-se 7 artigos de revisão de literatura, 1 de revisão sistemática e 2 originais (1 estudo piloto randomizado, duplo-cego e 1 estudo de coorte), ou seja, publicações que envolveram humanos para a realização da pesquisa.

Resultados

Fizeram parte desse estudo 10 artigos selecionados nas bases de dados. Os resultados aqui apresentados estão na forma de quadro e discutidos entre eles, contendo; autores, ano de publicação, objetivos, método de pesquisa e principais resultados encontrados.

Quadro 1: Caracterização dos artigos.

	AUTORES/ANO	OBJETIVO	METODOLOGIA	PRINCIPAIS RESULTADOS
1	PRIETL <i>et al.</i> , 2013.	Descrever uma visão geral dos efeitos da vitamina D no sistema imunitário em geral e na regulação das respostas inflamatórias, bem como dos mecanismos reguladores ligados às doenças autoimunes, particularmente na diabetes mellitus tipo 1.	Revisão de Literatura.	Os resultados do estudo revelaram que dados in vivo de animais e de estudos de suplementação de vitamina D em humanos demonstraram efeitos benéficos da vitamina D na função imunológica, em particular no contexto da autoimunidade
2	HOSSEIN-NEZHAD; SPIRA; HOLICK, 2017.	Determinar o efeito do status de vitamina D e subsequente suplementação de vitamina D na ampla expressão gênica em adultos.	Estudo piloto randomizado, duplo-cego, realizado com 8 adultos.	O estudo mostrou que doenças autoimunes e doenças cardiovasculares têm sido associadas à deficiência de vitamina D.

3	MAK, 2018.	Discutir a relação entre vários aspectos da vitamina D, a partir de sua adequação na circulação às suas funções imunológicas, bem como suas condições autoimunes, em particular o lúpus eritematoso sistêmico (LES), um protótipo de condição autoimune caracterizada por inflamação.	Revisão de Literatura.	Os papéis mecanísticos que a vitamina D desempenha na ativação imunológica para o combate à infecção, bem como nas condições patológicas e mediadoras de doenças autoimunes.
4	SCHRÖDER-HEURICH <i>et al.</i> , 2020.	Revisar os dados mais importantes sobre os efeitos imunomoduladores da vitamina D em relação ao sistema imunológico, desde a periconcepção até a gravidez, e fornece uma visão sobre as possíveis consequências da deficiência de vitamina D antes e durante a gravidez.	Revisão de Literatura.	Nos últimos anos, o papel da vitamina D na fisiologia humana foi redefinido. Os efeitos da vitamina D já não se baseiam apenas na homeostase do cálcio e na saúde óssea, mas foram alargados para incluir o seu papel como imunomodulador e no sistema reprodutor feminino.
5	CHAROENNGAM; HOLICK, 2020.	Fornecer um resumo de alto nível dos efeitos biológicos da vitamina D no sistema imunológico e a relação entre a vitamina D e vários tipos de doenças e condições relacionadas ao sistema imunológico.	Revisão de Literatura.	Os autores concluíram que a vitamina D desempenha um papel essencial e indiscutível na manutenção do metabolismo do cálcio, do fosfato e dos ossos. Além disso, seu uso pode evitar que surjam diversos tipos de doenças.
6	MARTENS <i>et al.</i> , 2020.	Determinar os efeitos extraesqueléticos da vitamina D, com ênfase no sistema imunológico.	Revisão de Literatura.	O resultado final sobre o efeito da vitamina D no sistema imunológico é que evitar a deficiência grave de vitamina D melhora a saúde imunológica e diminui a suscetibilidade a doenças autoimunes.
7	GARANDI, 2021.	Descrever as alterações no transcriptoma sanguíneo e explorar os potenciais mecanismos associados à suplementação de vitamina D3 em cem mulheres com deficiência de vitamina	Estudo de coorte realizado com 80 participantes.	O estudo mostrou que além de suas funções canônicas, a vitamina D tem sido proposta como um importante mediador do sistema imunológico.

		D que receberam uma dose oral semanal (50.000 UI) de vitamina D3 durante três meses.		
8	SÎRBE <i>et al.</i> , 2022.	Discutir os efeitos da vitamina D no sistema imunológico e o papel da vitamina D na patogênese de diversas doenças imunomediadas e autoimunes.	Revisão de Literatura	A vitamina D tem a capacidade de agir de maneira autócrina em um meio imunológico local. Ela pode modular as respostas imunes inatas e adaptativas. Sua deficiência está associada ao aumento da autoimunidade, bem como ao aumento da suscetibilidade à infecção.
9	BIZUTI <i>et al.</i> , 2022.	Analisar a contribuição do exercício físico e da manutenção e/ou suplementação de vitamina D para o fortalecimento do sistema imunológico contra infecções virais, entre elas, a Covid-19.	Revisão de Literatura	Os resultados mostraram que pacientes acometidos pela Covid-19, a manutenção dos níveis de vitamina D contribui significativamente para a prevenção da tempestade de citocinas. Assim, a associação entre a manutenção dos níveis de vitamina D e a realização de exercícios físicos de intensidade moderada é responsável por fortalecer o sistema imunológico.
10	WIMALAWANSA <i>et al.</i> , 2023.	Examinar os mecanismos e efeitos da vitamina D no aumento da imunidade inata e adquirida contra micróbios e na prevenção da autoimunidade.	Revisão sistemática,	Os autores concluem que a suficiência de vitamina D impacta significativamente seus benefícios fisiológicos, incluindo a redução dos riscos de doenças crônicas, infecções e mortalidade por todas as causas.

Fonte: Elaboração das autoras, de acordo com publicações dos artigos (2023).

Discussão

O objetivo do estudo de Hossein-Nezhad, Spira e Holick (2013), foi determinar o efeito do status de vitamina D e subsequente suplementação de vitamina D na ampla expressão gênica em adultos saudáveis. Os autores realizaram um estudo piloto randomizado, duplo-cego e de centro único foi conduzido para comparar a suplementação de vitamina D com 400 UI (n=3) ou 2.000 UI (n=5) de vitamina D3 diariamente durante 2 meses na ampla expressão gênica nos glóbulos brancos, coletados de 8 adultos. A suplementação de vitamina D3 que melhorou as concentrações séricas de 25-hidroxivitamina D foi associada a uma alteração de pelo menos 1,5 vezes na expressão de 291 genes. Houve uma diferença significativa na expressão de 66 genes entre indivíduos no início do estudo com deficiência de vitamina D e

indivíduos com 25(OH)D>20 ng/ml. Após a suplementação de vitamina D3, a expressão gênica desses 66 genes foi semelhante em ambos os grupos.

Foram identificados dezessete genes regulados pela vitamina D com novos elementos candidatos à resposta à vitamina D, incluindo TRIM27, CD83, COPB2, YRNA e CETN3, que demonstraram ser importantes para a regulação transcricional, função imunológica, resposta ao estresse e reparo do DNA. Os resultados do estudo sugerem que qualquer melhoria no status da vitamina D afetará significativamente a expressão de genes que têm uma ampla variedade de funções biológicas de mais de 160 vias ligadas ao câncer, doenças autoimunes e doenças cardiovasculares que têm sido associadas à deficiência de vitamina D. Este estudo revela, pela primeira vez impressões digitais moleculares que ajudam a explicar os benefícios da vitamina D para a saúde não esquelética.

MARTENS *et al.* (2020), realizou uma revisão a qual sua atenção foi voltada a importância dos efeitos extraesqueléticos da vitamina D, com especial ênfase no sistema imunológico. O primeiro indício do papel significativo da vitamina D no sistema imunológico foi feito pela descoberta da presença do receptor de vitamina D em quase todas as células do sistema imunológico. *In vitro*, o efeito esmagador de doses supra-fisiológicas de vitamina D nos componentes individuais do sistema imunológico é muito claro.

Apesar destes resultados pré-clínicos promissores, a tradução das observações *in vitro* em efeitos clínicos sólidos falhou em grande parte. No entanto, a evidência de uma ligação entre a deficiência de vitamina D e os resultados adversos é esmagadora e aponta claramente para evitar a deficiência de vitamina D, especialmente no início da vida. Existe uma relação indiscutível entre a vitamina D e o sistema imunológico. No que diz respeito ao *in vitro*, existem evidências esmagadoras de um papel fisiológico para o sistema da vitamina D na regulação imunológica, e a modulação imunológica pode ser observada pela exposição das células imunes a doses farmacológicas de metabólitos da vitamina D.

Em modelos animais e humanos, existe uma correlação entre resultados imunológicos adversos (infecções e doenças autoimunes) e deficiência de vitamina D, mas a tradução das observações *in vitro* da vitamina D3 ativa no sistema imunológico para resultados sólidos da suplementação regular de vitamina D em ensaios clínicos em sua maioria falharam. Uma razão importante pode ser que a escolha do metabólito da vitamina D, bem como a sua dose e frequência de administração são fatores críticos que precisam ser considerados na concepção de ensaios clínicos. O resultado final sobre o efeito da vitamina D no sistema imunológico é

que evitar a deficiência grave de vitamina D melhora a saúde imunológica e diminui a suscetibilidade a doenças autoimunes.

Conforme PRIETL *et al.* (2013), as enzimas que metabolizam a vitamina D e os receptores de vitamina D estão presentes em muitos tipos de células, incluindo várias células do sistema imunológico, como células apresentadoras de antígenos, células T, células B e monócitos. Dados *in vitro* mostram que, além de modular as células do sistema imunológico inato, a vitamina D também promove um estado imunológico mais tolerogênico. Dados *in vivo* de animais e de estudos de suplementação de vitamina D em humanos demonstraram efeitos benéficos da vitamina D na função imunológica, em particular no contexto da autoimunidade.

Ainda de acordo com PRIETL *et al.* (2013), a vitamina D desempenha um papel crucial numa infinidade de funções fisiológicas e associando a deficiência de vitamina D a muitas doenças agudas e crônicas, incluindo distúrbios do metabolismo do cálcio, doenças autoimunes, alguns tipos de câncer, diabetes mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares e doenças infecciosas. A deficiência de vitamina D é reconhecida como uma pandemia global. A principal causa da deficiência de vitamina D é a falta de reconhecimento de que a exposição solar tem sido e continua a ser a principal fonte de vitamina D para crianças e adultos de todas as idades. A vitamina D desempenha um papel crucial no desenvolvimento e manutenção de um esqueleto saudável ao longo da vida.

No estudo de Sîrbe *et al.* (2022), mostra que a vitamina D tem papéis importantes, além dos seus efeitos clássicos no cálcio e na homeostase óssea. Como o receptor da vitamina D é expresso nas células do sistema imunológico (células B, células T e células apresentadoras de antígenos) e todas essas células imunológicas são capazes de sintetizar o metabólito ativo da vitamina D. A vitamina D tem a capacidade de agir de maneira autócrina em um meio imunológico local. Ela pode modular as respostas imunes inatas e adaptativas. Sua deficiência está associada ao aumento da autoimunidade, bem como ao aumento da suscetibilidade à infecção. Como as células imunológicas em doenças autoimunes respondem aos efeitos benéficos da vitamina D, os efeitos benéficos da suplementação de indivíduos com deficiência de vitamina D com doenças autoimunes podem se estender além dos efeitos na homeostase óssea e do cálcio.

Charoenngam e Holick, (2020), em seu estudo tiveram como objetivo fornecer um resumo de alto nível dos efeitos biológicos da vitamina D no sistema imunológico e a relação entre a vitamina D e vários tipos de doenças e condições relacionadas ao sistema imunológico.

Este estudo também visa dar alguma perspectiva sobre a heterogeneidade das evidências sobre o impacto da vitamina D na prevenção e tratamento de doenças relacionadas ao sistema imunológico e introduzir o conceito de responsividade individual à vitamina D como uma explicação potencial para tal heterogeneidade. Os autores asseveram em seu estudo que a vitamina D é responsável pela regulação do metabolismo do cálcio e do fósforo e pela manutenção de um esqueleto mineralizado saudável. Também é conhecido como hormônio imunomodulador.

Estudos experimentais demonstraram que a 1,25-di-hidroxitamina D, a forma ativa da vitamina D, exerce atividades imunológicas em múltiplos componentes do sistema imunológico inato e adaptativo, bem como na estabilidade da membrana endotelial. A associação entre baixos níveis séricos de 25-hidroxitamina D e aumento do risco de desenvolvimento de várias doenças e distúrbios relacionados ao sistema imunológico, incluindo psoríase, diabetes tipo 1, esclerose múltipla, artrite reumatóide, tuberculose, sepse, infecção respiratória e COVID-19, tem sido observado.

Os autores concluíram que a vitamina D desempenha um papel essencial e indiscutível na manutenção do metabolismo do cálcio, do fósforo e dos ossos. Há evidências convincentes de que as células imunes convertem 25(OH)D em 1,25(OH)₂D de maneira não regulamentada e dependem dos níveis circulantes de 25(OH)D serem de pelo menos 30 ng/mL (75 nmol/L). Uma vez produzida a 1,25(OH)₂D, ela atua de forma autócrina e parácrina para modular os sistemas imunológicos inato e adaptativo. Há também algumas evidências de que a própria vitamina D pode modular a função imunológica de maneira não genômica, estabilizando as membranas endoteliais.

Já no estudo do Bizuti *et al.* (2022), teve como objetivo analisar a contribuição do exercício físico e da manutenção e/ou suplementação de vitamina D para o fortalecimento do sistema imunológico contra infecções virais, entre elas, a Covid-19. Os resultados mostraram que a prática regular de atividade física de intensidade moderada é responsável por promover redução nas concentrações de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF- α e IL-1 β), além de desencadear o aumento na produção de citocinas anti-inflamatórias (IL-4 e IL-10). Além disso, a hipovitaminose D predispõe ao desenvolvimento de doenças crônicas e infecções. Portanto, em pacientes acometidos pela Covid-19, a manutenção dos níveis de vitamina D contribui significativamente para a prevenção da tempestade de citocinas. Assim, a associação entre a manutenção dos níveis de vitamina D e a realização de exercícios físicos de intensidade moderada é responsável por fortalecer o sistema imunológico e, portanto, desencadear um

mecanismo de defesa contra infecções por microrganismos intracelulares, nos quais se destaca o SARS-CoV-2.

Em outro estudo, como o de GARANDI (2021), realizaram um estudo o qual descreveram as alterações no transcriptoma sanguíneo e explorar os potenciais mecanismos associados à suplementação de vitamina D3 em cem mulheres com deficiência de vitamina D que receberam uma dose oral semanal (50.000 UI) de vitamina D3 durante três meses. Foi realizado um estudo coorte final com 80 participantes, a maioria era de ascendência árabe (70; 87,5%) e a idade média era de 21 anos, variando entre 17 e 28 anos.

O IMC médio foi de 24,39, com 52 participantes (65%) categorizados como normais, 24 (30%) como sobrepeso ou obesidade e 4 (5%) como baixo peso. Após a confirmação da deficiência de vitamina D, cada indivíduo recebeu prescrição semanal de 50.000 UI de vitamina D durante três meses. Sessenta e dois participantes (77,5%) tiveram menos de 1 hora de exposição média diária ao sol, e a maioria (76%) da coorte tinha histórico de deficiência de vitamina D. À exposição solar não foi correlacionada com a expressão gênica global. Os participantes coletaram sangue antes e depois da suplementação de 25 (OH) D (doravante denominada vitamina D3), que consistiu em uma dose semanal de 50.000 UI de vitamina D3 durante três meses.

Ao final da intervenção, os participantes foram classificados como respondedores (R) (aqueles que atingiram vitamina D3 acima de 20 ng/mL) ou não respondedores (NR) (aqueles cuja vitamina D3 permaneceu <20 ng/mL). Os níveis de vitamina D entre os participantes antes da suplementação variaram de 2,5 a 22,8 ng/mL com um valor médio de 11 ng/mL. Pós-suplementação, os níveis variaram de 2,96 a 62,72 ng/mL com valor médio de 34,02 ng/mL. A maioria dos participantes (70) caiu no grupo R. Os 10 participantes restantes foram categorizados no grupo NR, no qual nove estavam em níveis bem abaixo de 20 ng/mL e um em 19,36 ng/mL (caindo em uma caixa de mistura representada por uma azul barra com padrão de grade preto).

Deste modo, os autores mostraram que além de suas funções canônicas, a vitamina D tem sido proposta como um importante mediador do sistema imunológico. Apesar da ampla exposição solar, a deficiência de vitamina D é prevalente (>80%) acaba resultando numa elevada taxa de suplementação. No entanto, os mecanismos moleculares subjacentes ao regime específico prescrito e os potenciais fatores que afetam a resposta de um indivíduo à suplementação de vitamina D não estão bem caracterizados. Uma PCR direcionada de alto

rendimento, composta por 264 genes que representam as importantes impressões digitais transcriptômicas sanguíneas de estados de saúde e doença, foi realizada em amostras de sangue pré e pós-suplementação para traçar o perfil da resposta molecular à vitamina D3. Foram identificados 54 genes expressos diferencialmente que foram fortemente modulados pela suplementação de vitamina D3. Análises de rede mostraram mudanças significativas nas vias relacionadas ao sistema imunológico, como receptores TLR4/CD14 e IFN, e processos catabólicos relacionados ao NF-κB, que foram posteriormente confirmados por análises de enriquecimento de ontologias genéticas.

Os autores propõem um modelo para a resposta da vitamina D3 baseado nas alterações de expressão de moléculas envolvidas nas vias de sinalização intracelular mediadas por receptores e nos subsequentes efeitos previstos na produção de citocinas. No geral, a vitamina D3 tem um forte efeito no sistema imunológico, na sinalização do receptor da proteína acoplada ao G e no sistema de ubiquitina. Destaca-se que as principais alterações moleculares e processos biológicos induzidos pela vitamina D3, que ajudarão a investigar melhor a eficácia da suplementação de vitamina D3 entre indivíduos, bem como em outras regiões (GARANDI, 2021).

No estudo de Schröder-Heurich *et al.* (2020), mostra que além do seu impacto na fisiologia humana, a vitamina D influencia a diferenciação e proliferação de moduladores do sistema imunológico, a expressão de interleucinas e as respostas antimicrobianas. Além disso, foi demonstrado que a vitamina D é sintetizada nos tecidos reprodutivos femininos e, ao modular o sistema imunológico, afeta o período de periconcepção e os resultados reprodutivos. Células B, células T, macrófagos e células dendríticas podem sintetizar vitamina D ativa e estão envolvidas em processos que ocorrem desde a fertilização, implantação e manutenção da gravidez.

Os componentes da síntese da vitamina D são expressos no ovário, decídua, endométrio e placenta. Um nível inadequado de vitamina D tem sido associado a falhas recorrentes de implantação e perda de gravidez e está associado a distúrbios relacionados à gravidez, como pré-eclâmpsia. Os autores concluíram que nos últimos anos, o papel da vitamina D na fisiologia humana foi redefinido. Os efeitos da vitamina D já não se baseiam apenas na homeostase do cálcio e na saúde óssea, mas foram alargados para incluir o seu papel como imunomodulador e no sistema reprodutor feminino.

Wimalawansa *et al.* (2022), realizaram uma revisão sistemática com o objetivo de examinar os mecanismos e efeitos da vitamina D no aumento da imunidade inata e adquirida

contra micróbios e na prevenção da autoimunidade, além disso, avaliou a qualidade das evidências relativas à biologia, fisiologia e aspectos da saúde humana sobre a vitamina D relacionada a infecções e autoimunidade.

Os autores mostraram que tanto a 25-autoimunidade e (25(OH)D: calcifediol) quanto sua forma ativa, 1,25-dihidroxitamina D (1,25(OH)2D: calcitriol), desempenham papéis críticos na proteção de humanos contra patógenos invasivos, reduzindo riscos de autoimunidade e manutenção da saúde. Por outro lado, o baixo status de 25(OH)D aumenta a suscetibilidade a infecções e ao desenvolvimento de autoimunidade. Os dados sugerem fortemente que a manutenção de concentrações séricas de 25(OH)D superiores a 50 ng/mL está associada a uma redução significativa do risco de infecções virais e bacterianas, sepse e autoimunidade.

A maioria dos ensaios clínicos randomizados, bem desenhados, com poder adequado e duração suficiente apoiaram benefícios substanciais da vitamina D. O tratamento da deficiência de vitamina D custa menos de 0,01% do custo da investigação do agravamento das comorbidades associadas à hipovitaminose D. Apesar dos custos-benefícios, a prevalência da deficiência de vitamina D permanece elevada em todo o mundo. Isto ficou claro entre aqueles que morreram de COVID-19 em 2020/21 – a maioria tinha deficiência grave de vitamina D. No entanto, a falta de orientação por parte das agências de saúde e das companhias de seguros sobre a utilização da vitamina D como terapia adjuvante é surpreendente.

Os dados confirmaram que manter as concentrações séricas de 25(OH)D de um indivíduo acima de 50 ng/mL (125 nmol/L) (e acima de 40 ng/mL na população) reduz os riscos de surtos comunitários, sepse e doenças autoimunes. A manutenção dessas concentrações em 97,5% das pessoas é possível através da exposição diária segura ao sol (exceto em países distantes do equador durante o inverno) ou tomando entre 5.000 e 8.000 UI de suplementos de vitamina D diariamente (dose média, para adultos não obesos, ~70 a 90 UI/kg de peso corporal).

Aqueles, com má absorção gastrointestinal, obesidade ou medicamentos que aumentam o catabolismo da vitamina D e alguns outros distúrbios específicos requerem uma ingestão muito maior. Os autores concluem que a suficiência de vitamina D impacta significativamente seus benefícios fisiológicos, incluindo a redução dos riscos de doenças crônicas, infecções e mortalidade por todas as causas.

Mak (2018), diz em seu estudo que a vitamina D, além do seu envolvimento crucial na homeostase do cálcio e do fósforo e na dinâmica do sistema musculoesquelético, exerce o seu impacto influente no sistema imunitário. Os papéis mecânicos que a vitamina D desempenha

na ativação imunológica para o combate à infecção, bem como nas condições patológicas e mediadoras de doenças autoimunes, têm sido progressivamente desvendados. A forma como a vitamina D afeta as funções dos imunócitos depende do contexto da resposta imunitária, na medida em que a sua ação supressora ou estimuladora oferece resultados fisiologicamente apropriados e imunologicamente vantajosos.

Nesta revisão, a relação entre vários aspectos da vitamina D, a partir de sua adequação na circulação às suas funções imunológicas, bem como suas condições autoimunes, em particular o lúpus eritematoso sistêmico (LES), um protótipo de condição autoimune caracterizada por inflamação, será discutido. Concordando com outros grupos de investigadores, nosso grupo descobriu que a deficiência de vitamina D é altamente prevalente em pacientes com LES. Além disso, os níveis circulantes de vitamina D parecem estar correlacionados com uma maior atividade da doença do LES, bem como com complicação extra – músculo – esqueléticas do LES, como fadiga, risco cardiovascular e comprometimento cognitivo.

Além disso, foi demonstrado que um aumento do nível sérico de vitamina D para 105 nmol/L reduz a incidência de doenças cardiovasculares e cânceros, incluindo malignidade colorretal e mamária, em 15% e 30%, respectivamente. No entanto, os resultados dos estudos que abordam a potencial relação entre a quantidade de ingestão de vitamina D ou os níveis de vitamina D e a prevalência de várias doenças relacionadas com a vitamina D devem ser interpretados com cautela, porque questões como a diferença no desenho do estudo; tamanho amostral e poder estatísticos insuficientes; heterogeneidade nas metanálises; e fatores de confusão intangíveis, incluindo avaliação da exposição solar, pigmentação da pele, interações medicamentosas e uso de álcool, podem confundir uma interpretação precisa (MAK, 2018).

Conclusão

Diante ao estudo apresentado e de acordo com a literatura científica, a Vitamina D apresenta grande influência e benefícios no sistema imunológico, pois a mesma desempenha um papel fundamental na homeostase do cálcio e, portanto, fornece um importante suporte no crescimento ósseo, auxiliando na mineralização da matriz de colágeno, é benéfica a saúde óssea, promove a mineralização da matriz de colágeno nos ossos, tem papel antioxidante e antiinflamatório, entre outros benefícios. Deste modo, é importante para a saúde de todo indivíduo, especialmente em seu sistema imunológico, pois sua insuficiência prejudica e pode

desregular o sistema imune, podendo originar várias doenças autoimunes, como distúrbios endócrinos autoimunes, incluindo tireoidite de Hashimoto, doenças cardiovasculares, alguns tipos de cânceres, diabetes mellitus tipo 1 (DM1), entre outros.

A vitamina D, através da fortificação e suplementação alimentar, é uma nova estratégia de saúde promissora e, portanto, oferece oportunidades para a indústria alimentar e os investigadores em nutrição trabalharem em conjunto para determinar como alcançar este potencial benefício para a saúde.

Portanto, apesar de ter demonstrado que a Vitamina D é eficaz para o sistema imunológico, este estudo não se esgota por aqui, merecendo que sejam realizadas mais publicações sobre o tema, pois durante a elaboração do mesmo a dificuldade encontrada foi a escassez de artigos originais, ou seja, estudos que demonstram casos concretos sobre a influência e benefícios da Vitamina D no sistema imunológico.

Referências

AO, T.; KIKUTA, J.; ISHII, M. The Effects of Vitamin D on Immune System and Inflammatory Diseases. **Biomolecules**. v. 11,p. 1-69, 2021.

BAHRAMI, L.S. *et al.* Vitamin D supplementation effects on the clinical outcomes of patients with coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. **Scientific Reports**, v. 10, p. 1-10, 2020.

BIZUTI, M.R. Influence of exercise and vitamin D on the immune system against Covid-19: an integrative review of current literature. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 477, n. 6, p. 1725-1737, 2022.

BULEU, F.N. *et al.* Correlations between Vascular Stiffness Indicators, OPG, and 25-OH Vitamin D3 Status in Heart Failure Patients. **Medicina**. v. 55, n. 309, p. 1-23, 2019.

CHAROENNGAM, N.; HOLICK, M.F. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. **Nutrients**. 2020 Jul; v. 12, n. 7, p. 1-28, 2020.

GARAND, M. Immunomodulatory Effects of Vitamin D Supplementation in a Deficient Population. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 9, p. 1-18, 2021.

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

JEON, S.M.; SHIN, E.A. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 50, p. 1-14, 2018.

- JONES, G. 100 ANOS DE VITAMINA D: Aspectos históricos da vitamina D. **Endocrine Connections**, v. 11, p. 1-11, 2022.
- LEE, C. Controversial Effects of Vitamin D and Related Genes on Viral Infections, Pathogenesis, and Treatment Outcomes. **Nutrients**. v. 12, n. 962, p. 1-29, 2020.
- MAK, A. The Impact of Vitamin D on the Immunopathophysiology, Disease Activity, and Extra-Musculoskeletal Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 8, p. 1-14, 2018.
- MARTENS, P.J. *et al.* Vitamin D's Effect on Immune Function. **Nutrients**. v. 12, n. 5, p. 1-22, 2020
- MATHIEU, C. Vitamin D and diabetes: Where do we stand? **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 108, n. 2, p. 201-209, 2015.
- MENEZES, A. M. DE *et al.* A importância da manutenção dos níveis de vitamina D para o sistema imunológico. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 12, p. 3, 2021.
- PRIETL, B. *et al.* Vitamina D e função imunológica. **Nutrientes**. v. 5, n. 7, p. 2502-2521, 2013.
- SCHRÖDER-HEURICH, B. *et al.* Vitamin D Effects on the Immune System from Periconception through Pregnancy. **Nutrients**. v. 12, n. 5, p. 1-20, 2020;
- SÎRBE, C. *et al.* An Update on the Effects of Vitamin D on the Immune System and Autoimmune Diseases. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, p. 1-29, 2022.
- WIMALAWANSA, S.J. Infections and Autoimmunity—The Immune System and Vitamin D: A Systematic Review. **Nutrients**. v. 15, n. 17, p. 2023.