



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE – CCBS
ESCOLA DE NUTRIÇÃO

JULIANA DE FATIMA DA CONCEIÇÃO VERÍSSIMO LOPES

**EVIDÊNCIAS DO USO DA VITAMINA D NO TRATAMENTO DA ESCLEROSE
MÚLTIPLA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

RIO DE JANEIRO

2023



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO - UNIRIO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE – CCBS
ESCOLA DE NUTRIÇÃO

JULIANA DE FATIMA DA CONCEIÇÃO VERÍSSIMO LOPES

**EVIDÊNCIAS DO USO DA VITAMINA D NO TRATAMENTO DA ESCLEROSE
MÚLTIPLA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Projeto do Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Escola de Nutrição da Universidade Federal do Estado do
Rio de Janeiro, como requisito parcial para obtenção do
grau de Bacharelado em Nutrição.
Orientador: Prof. Dr. Carlos Magno Barros

RIO DE JANEIRO

2023

JULIANA DE FATIMA DA CONCEIÇÃO VERÍSSIMO LOPES

**EVIDÊNCIAS DO USO DA VITAMINA D NO TRATAMENTO DA ESCLEROSE
MÚLTIPLA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de conclusão de Curso apresentado à Escola de
Nutrição da Universidade Federal do Estado do Rio de
Janeiro, como requisito parcial para obtenção do grau de
Bacharelado em Nutrição.

Rio de Janeiro, 06/12/2023

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Carlos Magno Barros

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

Prof(a). Dr(a). Glória Regina Mesquita da Silveira

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

Prof(a). Dr(a). Valéria Cristina Soares Furtado Botelho

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

RIO DE JANEIRO

2023

RESUMO

Introdução: A esclerose múltipla (EM) é uma doença crônica e autoimune de caráter inflamatório, degenerativo e progressivo que afeta o Sistema Nervoso Central (SNC). A fisiopatologia da EM ainda não é totalmente compreendida, no entanto, sabe-se que o seu desenvolvimento e progressão estão relacionados a fatores genéticos e ambientais, sendo um dos principais a deficiência de vitamina D, capaz de exercer um efeito imunomodulatório. Enquanto os mecanismos de desenvolvimento da EM não são descobertos, a nutrição emerge, por meio da suplementação de vitamina D, como uma possibilidade de amenizar sintomas.

Objetivo: Discutir o efeito da suplementação de vitamina D no tratamento de pacientes com esclerose múltipla. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa da literatura elaborada a partir de uma pesquisa realizada na base de dados CAPES, utilizando os descritores Esclerose Múltipla, Vitamina D; *Multiple Sclerosis, Vitamin D, Dietary Supplements*, combinados através dos operadores booleanos “AND” e “OR” com o uso de parênteses. Foram incluídos nesse estudo artigos disponíveis na íntegra em português ou inglês publicados entre 2018 e 2023 (últimos 5 anos), considerando apenas artigos de periódicos. Os artigos selecionados foram organizados em uma planilha eletrônica para serem incorporados ao presente estudo.

Resultados: Dentre os cinco artigos encontrados, três apresentaram resultados positivos e dois neutros quanto à eficácia da suplementação de vitamina D na melhora dos sintomas de EM. Em meio aos positivos, encontrou-se que: doses de 14.000UI/d por 48 meses foram capazes de promover a manutenção dos níveis de CD25 em pacientes com EM, assim como doses acima de 5.000UI/dia por 2,5 anos mostraram ser benéficas na melhoria da qualidade de vida física; e doses de 1.000 a 4.000UI/d por 2 anos foram associadas a um número reduzido de novas lesões em T2 na RM desses pacientes. **Discussão:** Assim, os resultados encontrados revelam que a vitamina D foi capaz de promover a manutenção da homeostase imunológica relacionado ao CD25 na EM e diminuir o surgimento de novas lesões em T2, indicando que tal suplementação poderia desempenhar uma função importante na atenuação da progressão do quadro clínico da EM, além de contribuir para a melhora da qualidade de vida física desses paciente. **Conclusão:** Os estudos sobre a suplementação de vitamina D em pacientes com EM foram positivos, apesar de apresentaram resultados divergentes quanto a dose e tempo de suplementação. Não foram encontrados resultados negativos que indiquem piora no quadro clínico da EM devido à suplementação de vitamina D em altas doses, logo, não há contraindicação para sua suplementação.

PALAVRAS-CHAVE: Esclerose Múltipla; Vitamina D; Suplementação; Revisão integrativa.

ABSTRACT

Introduction: Multiple sclerosis (MS) is a chronic and autoimmune disease with an inflammatory, degenerative, and progressive nature that affects the Central Nervous System (CNS). The pathophysiology of MS is still not completely understood; however, it is known that its development and progression are related to genetic and environmental factors, with vitamin D deficiency being one of the main factors, capable of exerting an immunomodulatory effect. While the mechanisms of MS development are not yet fully understood, nutrition, through vitamin D supplementation, emerges as a possibility to alleviate symptoms. **Objective:** Discuss the effect of vitamin D supplementation in the treatment of patients with multiple sclerosis. **Methodology:** This is an integrative literature review based on a search conducted in the CAPES database using the descriptors Multiple Sclerosis, Vitamin D, Dietary Supplements, combined with the boolean operators "AND" and "OR" using parentheses. This study included articles available in full in Portuguese or English published between 2018 and 2023 (last 5 years), considering only journal articles. The selected articles were organized in a spreadsheet to be incorporated into the present study. **Results:** Among the five articles found, three presented positive results and two were neutral regarding the effectiveness of vitamin D supplementation in improving MS symptoms. Among the positive results, it was found that doses of 14,000 IU/day for 48 weeks were able to maintain CD25 levels in patients with MS, as well as doses above 5,000 IU/day for 2.5 years were shown to be beneficial in improving physical quality of life, and doses of 1,000 to 4,000 IU/day for 2 years were associated with a reduced number of new lesions in T2 on MRI in these patients. **Discussion:** Thus, the results obtained reveal that vitamin D was able to promote the maintenance of immunological homeostasis related to CD25 in MS and reduce the emergence of new lesions in T2, indicating that such supplementation could play an important role in attenuating the progression of the clinical condition of MS, as well as contributing to the improvement of the physical quality of life of these patients. **Conclusion:** Studies on vitamin D supplementation in patients with MS had a positive effect, although they presented divergent results regarding the dose and duration of supplementation. No negative results were found indicating a worsening of the clinical condition of MS due to high-dose vitamin D supplementation, therefore, there is no contraindication for its supplementation.

KEYWORDS: Multiple Sclerosis; Vitamin D; Supplementation; Integrative review.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	6
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	7
2.1 VITAMINA D.....	7
2.2 VITAMINA D E IMUNOLOGIA.....	8
2.3 VITAMINA D E IMUNOLOGIA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA.....	10
3 JUSTIFICATIVA.....	13
4 OBJETIVOS.....	14
4.1. GERAL.....	14
4.2. ESPECÍFICOS.....	14
5 METODOLOGIA.....	15
6 RESULTADOS.....	18
6 DISCUSSÃO.....	25
7 CONCLUSÃO.....	30
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31

1 INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) trata-se de uma doença crônica autoimune caracterizada por processos neurodegenerativos e autoinflamatórios do Sistema Nervoso Central (SNC), ocasionados pela ação de células do sistema imunológico desreguladas, com destaque para grupos de linfócitos T autoreativos, compostos, principalmente, por subtipos de células T auxiliares (Th), tais como Th1, Th17 e Th17 like Th1 (Th17.1) (Rasouli *et al.*, 2015; Kunkl *et al.*, 2022).

A EM apresenta um conjunto de sintomas característicos que incluem perda da visão, diplopia, paresia motora, espasticidade muscular, ataxia, tremor, comprometimento cognitivo, perda ou comprometimento sensorial e incontinência urinária e intestinal, podendo variar conforme o estágio de progressão da doença e a localização das lesões (California *et al.*, 2016; Lucchinetti; Calabresi, 2018; Jagannath *et al.*, 2018).

No entanto, a fisiopatologia da EM ainda não é totalmente compreendida, porém, sabe-se que tal distúrbio apresenta origens multifatoriais, já tendo sido os baixos níveis séricos de vitamina D, no início do curso da doença, apontados como um forte fator de risco para atividade e progressão da EM em longo prazo (Ascherio; Munger; White, 2014). Nesse contexto, os efeitos da suplementação de vitamina D, amplamente conhecidos por estarem relacionados a regulação do metabolismo de cálcio e de fosfato e manutenção da mineralização do esqueleto ósseo, entram em pauta como uma possível estratégia eficaz na melhoria do quadro em portadores de doenças autoimunes, tal qual a esclerose múltipla.

Assim, a suplementação de vitamina D, mais barata que outras terapias coadjuvantes no tratamento farmacológico convencional, emerge como uma alternativa benéfica tanto do ponto de vista financeiro quanto na provável perspectiva de manutenção do tratamento, tendo em vista que trata-se de uma patologia crônica de progressão rápida caso não haja a conduta terapêutica adequada.

Considerando que a terapêutica atual possui limitações e fragilidades que culminam na progressão da doença, urge investigar os efeitos da suplementação de vitamina D na amenização dos sintomas de EM, discutindo a dose adequada e formas de suplementação na dieta dos pacientes.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 VITAMINA D

A vitamina D, também denominado como calcitriol, é um hormônio esteroide lipossolúvel que pode ser encontrado sob duas formas biologicamente inativas: Ergocalciferol (vitamina D₂) e colecalciferol (vitamina D₃) (Galvão *et al.*, 2013; Kennel; Drake; Hurley, 2010). Essa vitamina é responsável pela regulação do metabolismo de cálcio e de fosfato e pela manutenção da mineralização do esqueleto ósseo (Charoenngam; Holick, 2020).

Enquanto a vitamina D₂ é obtida tanto por meio da ingestão alimentar de alimentos de origem vegetal (plantas, leveduras e cogumelos), quanto pela suplementação oral; a vitamina D₃ é sintetizada, principalmente, a partir da exposição da epiderme à ondas, que variam de 290 a 315 nm, de radiação ultravioleta B (UVB) que estão presentes na luz solar. Além disso, a vitamina D₃ pode ser obtida através do consumo de alimento de origem animal (peixes fontes de ômega 3, óleo de peixe, gema de ovo), alimentos enriquecidos com níveis diversificados dessa vitamina (leite e derivados, bebidas vegetais, entre outros) e suplementos orais (Kennel; Drake; Hurley, 2010; Organização Mundial da Saúde, 2005; Kimball; Fuleihan; Vieth, 2008).

No entanto, os níveis séricos de vitamina D são influenciados por um conjunto de fatores que incluem aspectos genéticos (genes que codificam proteínas envolvidas no metabolismo da vitamina D e genes associados a pigmentação da pele), nutricionais (estado nutricional do indivíduo e consumo alimentar), comportamentais (prática de atividade física, exposição a luz solar e uso de filtro solar) e uso de medicamentos (anticonvulsivantes e antirretrovirais são exemplos de fármacos que aceleram a velocidade de degradação da vitamina D) (Holick, 2007; Ross *et al.*, 2011).

A vitamina D na sua forma ativa (1,25-diidroxivitamina D) apresenta efeito imunomodulador, exercendo, portanto, atividade biológica significativa no sistema imune inato e adaptativo, bem como na estabilidade da membrana endotelial (Misra *et al.*, 2008; Charoenngam; Holick, 2020).

Para que a vitamina D atinja seu estado biologicamente ativo, é necessário que haja uma transformação enzimática da vitamina D₂ e/ou D₃. Tal transformação tem início no fígado com a 25-hidroxilase (CYP2R1) em 25(OH)D (calcidiol), a principal forma circulante

da vitamina D, com meia-vida de 2 a 3 semanas. Em seguida, é convertido nos rins por meio de 1-alfa-hidroxilação (CYP27B1) em sua forma mais ativa, a 1,25(OH)²D (calcitriol), com meia-vida de 4 a 6 horas. Esse processo é conduzido pelo hormônio da paratireóide (PTH) e outros mediadores, incluindo hipofosfatemia e hormônio do crescimento. A 1-alfa-hidroxilação também ocorre em sítios não renais (macrófagos alveolares, osteoblastos, linfonodos, placenta, cólon, mamas e queratinócitos), indicando possível função autócrina-parácrina da 1,25(OH)²D (Adams; Hewison, 2010).

O calcitriol estabelece uma ligação ao receptor de vitamina D (VDR) do tecido alvo para exercer as suas funções metabólicas. O VDR e as enzimas metabolizadoras são expressos por diversos tipos de células do sistema imunológico, tais como linfócitos, monócitos, macrófagos e células dendríticas (Adams; Hewison, 2010; Aranow, 2011).

Apesar de não haver um consenso estabelecido em relação ao nível sérico ideal de 25-hidroxivitamina D, é esperado que o nível apresentado seja capaz de assegurar a manutenção do nível de PTH adequado (Haussler *et al.*, 1997; Adams; Hewison, 2010).

Assim, recomenda-se o aumento da ingestão de vitamina D e a exposição solar diária para manter a 25-hidroxivitamina D sérica em pelo menos 30 ng/mL (75 nmol/L) e preferivelmente entre 40–60 ng/mL (100–150 nmol/L) para obter-se os efeitos benéficos associado a vitamina D (Luxwolda *et al.*, 2013; Wacker; Holick, 2013; Hlick, 2018).

Desse modo, algumas doenças, como a esclerose múltipla (EM), podem se beneficiar de níveis séricos adequados de vitamina D e da suplementação da mesma, considerando que a deficiência de vitamina D ocasiona o desenvolvimento de células T auxiliares desreguladas, CTL, células NK, células B, resultando, assim, no quadro de autoinflamação do sistema nervoso central com danificação de neurônios e oligodendrócitos observados na EM (Dong *et al.*, 2013; Simpson Junior *et al.*, 2011).

2.2 VITAMINA D E IMUNOLOGIA

A 1,25(OH)²D produzido localmente por monócitos/macrófagos ocasiona uma mudança crítica do estado imunológico do estado pró-inflamatório para o estado tolerogênico, sendo este, o estado no qual o sistema imune é capaz de distinguir os antígenos nocivos de suas próprias células e moléculas. A 1,25(OH)²D é capaz de suprimir a proliferação de

linfócitos T e modular a produção e diferenciação de citocinas com efeitos diversos em diferentes subgrupos de linfócitos T (Thompson *et al.*, 2018; Grigoriadis; Pesch; Group, 2015).

Os linfócitos T dividem-se em linfócitos T auxiliares ou helpers (Th), linfócitos T citotóxicos (Tc) e linfócitos T regulatórios (Treg). Por sua vez, os linfócitos Th são subdivididos em 3 subtipos mais conhecidos: Th1, Th2 e Th17. Cada subtipo de linfócito Th secreta um conjunto específico de citocinas. O Th1 produz a interleucina 2 (IL-2) e o interferão gama (IFN- γ) que, combinados, ajudam a ativar macrófagos e gerar células Tc. Por outro lado, o Th2 é responsável por produzir as interleucinas 4, 5, 6 e 10 (IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10), sendo que a IL-4 e a IL-10 ajudam a ativar células B. Já o Th17 é responsável por produzir citocinas da família IL-17, especialmente a IL-17A e IL-17F, auxiliando, portanto, no processo de recrutamento de leucócitos, principalmente de neutrófilos, para o local da inflamação (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019).

Sabe-se, ainda, que células de diferentes subgrupos podem mudar umas para as outras, adaptar fatores de transcrição e alterar a expressão de citocinas, dependendo do microambiente inflamatório. Tendo em vista isso, o 1,25(OH)²D é capaz de promover uma mudança do perfil imunológico de Th1 e Th17 para Th2, suprimindo a expressão de das citocinas específicas do Th1 (IL-2, IFN- γ , TNF- α) e Th17 (IL-17, IL-21), enquanto induz a expressão das citocinas do Th2 (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13) que possuem fenótipo antiinflamatório (Cantorna *et al.*, 2015; Mocanu; Oboroceanu; Zugun-eloe, 2013).

Dentre tais citocinas, a IL-2, também conhecida como interleucina-2, destaca-se devido ao papel essencial que desempenha na sobrevivência e diferenciação dos linfócitos T, assim como na manutenção do funcionamento adequado das células T reguladoras (Treg), que apresentam receptores específicos para a IL-2. Tal receptor é composto por 3 subunidades distintas, nomeadamente de cadeias α (CD25), β (CD122) e γ (γ c), sendo CD25 a subunidade específica de alta afinidade para IL-2. Logo, células Treg que apresentam alterações na subunidade CD25 podem apresentar funcionamento inadequado, não respondendo corretamente ao estímulo da IL-2, contribuindo, assim, para a proliferação desregulada de células T e B e desenvolvimento de doenças autoimunes (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019).

Além disso, a vitamina D, devido ao seu efeito imunomodulador, também pode promover a diferenciação de células T regulatórias (Treg) direta e indiretamente por meio de

sua interação com células apresentadoras de antígenos, resultando na supressão do estado pró-inflamatório (Aranow, 2011; Tang *et al.*, 2009), sendo essa uma explicação provável para os efeitos protetores contra doenças autoimunes exercidos pela vitamina D.

Ainda, a vitamina D é capaz de exercer efeitos sobre os linfócitos B. Os linfócitos B são os principais mediadores da imunidade adaptativa, através da produção de anticorpos (imunoglobulinas) que são responsáveis pelo reconhecimento dos antígenos, sendo capazes de se ligarem a eles, marcando-os e favorecendo a sua eliminação (Abbas; Lichtman; Pillai, 2019). Nesse contexto, a vitamina D seria capaz de inibir a proliferação das células B e de bloquear a diferenciação de células B e a secreção de imunoglobulinas. A inibição dessas funções é fundamental para a atenuação da progressão da esclerose múltipla, visto que tal processo é fundamental para a exacerbação do processo inflamatório característico da doença e aumento das lesões neurais (Chen S, *et al.*, 2007).

2.3 VITAMINA D E IMUNOLOGIA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

A esclerose múltipla é uma doença crônica e autoimune de caráter inflamatório, degenerativo e progressivo que afeta o Sistema Nervoso Central (SNC) (Thompson *et al.*, 2018). Esta patologia é ocasionada pela desmielinização e degeneração dos neurônios resultantes de processos inflamatórios e oxidativos gerados pelo ataque, mediado por anticorpos do sistema imune do próprio indivíduo, à bainha de mielina dos axônios neuronais (Noseworthy *et al.*, 2000; Friese; Schattling; Fugger, 2014).

Os sintomas clínicos da doença variam de acordo com a localização da lesão e incluem perda da visão, diplopia, paresia motora, espasticidade muscular, ataxia, tremor, comprometimento cognitivo, perda ou comprometimento sensorial e incontinência urinária e intestinal (California *et al.*, 2016; Reich; Lucchinetti; Calabresi, 2018; Jagannath *et al.*, 2018). Tais sintomas fazem com que a EM esteja entre as principais causas de incapacidade cognitiva em adultos (Moreira, 2000), acometendo principalmente mulheres brancas na faixa etária de 18 a 55 anos (Cassiano *et al.*, 2020) e residentes de países localizados a uma distância maior da linha do equador devido à menor exposição à luz solar (Jelinek *et al.*, 2015).

Do ponto de vista mundial, a prevalência de EM varia de 20 a 150 casos por 100 mil habitantes, dependendo de fatores como a composição genética de cada população. No Brasil,

a EM apresenta taxa de incidência de 30 a 40 casos em cada 100 mil habitantes (Bichuetti, 2021), Já em países da Europa, apresenta prevalência média de 133 casos por 100 mil habitantes (MS International Federation, 2020). Diante disso, outro fator capaz de explicar as diversas prevalências da EM ao redor do mundo estaria vinculado ao nível de exposição à luz solar nos primeiros anos de vida, assim como ao decorrer da vida (MS International Federation, 2022).

É sabido que na EM estabelecida, as exacerbações e a progressão da doença estão ligadas a baixos níveis séricos de vitamina D (Munger *et al.*, 2006). No entanto, a sua fisiopatologia ainda não é totalmente compreendida. Sabe-se que sua etiologia é multifatorial, isto é, está relacionada com fatores genéticos e ambientais (Moreira, 2000). Do ponto de vista genético, 110 variantes genéticas já foram associadas ao risco de desenvolvimento de esclerose múltipla (Beecham; Patsopoulos; Xifara, 2013). Já em relação aos fatores ambientais, sabe-se que a idade, o sexo, a exposição adequada a luz solar e o tabagismo podem representar fatores de risco (Cassiano *et al.*, 2020; Jelinek *et al.*, 2015; Thompson *et al.*, 2018).

Apesar de muitas teorias buscarem explicar a progressão da EM, o gatilho primário permanece desconhecido. A literatura retrata a EM como um processo autoimune direcionado a antígenos da mielina, como gangliosídeos, proteína básica da mielina, proteolipoproteínas etc, resultando na ruptura da bainha de mielina e danos aos axônios e corpos dos neurônios (Friese; Schattling; Fugger, 2014; Belbasis *et al.*, 2015; Compston; Coles, 2008; Lassmann, 2018).

A patogênese da doença autoimune é explicada pela perda de tolerância imunológica às autoproteínas devido a uma combinação de suscetibilidade genética e provocação ambiental. Isso pode resultar na geração de células T e B autorreativas, especialmente das células Th17, Th1-like Th17 (Th17.1) e Th1 que foram identificadas como protagonistas da patogênese da EM (Rasouli *et al.*, 2015; Kunkl *et al.*, 2022). Estudos relataram uma elevada contagem de células Th17 e de transcrição de mRNA de IL-17 encontradas no sangue de pacientes com EM, tendo sido correlacionadas com a gravidade da doença (Elyaman; Khoury, 2017).

As células Th17 têm contribuição multifatorial para a patogênese da EM. Essas células poderiam produzir glutamato ao entrar em contato com oligodendrócitos no SNC, o que seria

capaz de ocasionar danos aos oligodendrócitos, expondo os antígenos da mielina como alvo para os linfócitos autorreativos (Larochelle *et al.*, 2021; Schwab; Schneider-hohendorf; Wiendl, 2015). Já as células Th17.1 são capaz de produzir altos níveis de níveis de IFN- γ , fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) e baixos níveis de IL-17, desempenhando um papel fundamental na condução da atividade inicial da doença em pacientes com EM (Van Langelaar *et al.*, 2018).

Em relação às células Th1, sabe-se que estas apresentam um papel fundamental na desintegração da mielina pois quando ativados secretam IFN- γ e TNF- α , que mantêm o meio inflamatório e fornecem feedback positivo para apoiar a diferenciação de células T virgens para Th1 (Frande-barros *et al.*, 2020). Assim, diversos estudos denotam a função do IFN- γ e do TNF- α na patogênese da EM (Khaibullin *et al.*, 2017; Bai *et al.*, 2019; Kisuya *et al.*, 2019; Martynova *et al.*, 2020) e que a superexpressão de IFN- γ no SNC poderia contribuir para a desmielinização (Ottum *et al.*, 2015), assim como a expressão de TNF- α (Cornabella *et al.*, 2006).

Deste modo, o presente estudo visa mapear os estudos científicos que tratam a vitamina D como uma possível abordagem terapêutica para o controle da doença e amenização dos sintomas visando a melhoria da qualidade de vida dos portadores de Esclerose Múltipla.

3 JUSTIFICATIVA

A esclerose múltipla é uma doença autoimune e desmielinizante crônica que afeta o sistema nervoso central, culminando em sintomas como embaçamento visual, perda de força nas duas pernas ou em um lado do corpo, formigamento nas mãos e nos pés, dificuldades urinárias e falta de equilíbrio, acontecendo de forma episódica e gerando sequelas a longo prazo.

Essa doença pode ser exacerbada em casos de deficiência de vitamina D, visto o papel desta vitamina na regulação e modulação das funções das células do sistema imunológico e na promoção de um estado tolerogênico com o aumento da expressão de células Th2 e Treg e redução da expressão de células Th1 e Th17. O calcitriol possui papel fundamental na prevenção da progressão das lesões características da doença.

Deste modo, passa a ser de grande relevância a realização de estudos que investiguem o uso da vitamina D como uma possível abordagem terapêutica eficaz no tratamento da esclerose múltipla.

4 OBJETIVOS

4.1. GERAL

- Discutir o efeito da suplementação de vitamina D no tratamento de pacientes com esclerose múltipla.

4.2. ESPECÍFICOS

- a) Identificar a dose utilizada de vitamina D no tratamento da esclerose múltipla;
- b) Avaliar o tempo de suplementação da vitamina D no tratamento da esclerose múltipla.

5 METODOLOGIA

O presente estudo é uma revisão integrativa da literatura segundo a definição de Whittermore e Knafl (2005), elaborada de acordo com as seguintes etapas:

1. Identificação do problema;
2. Busca ou amostragem da literatura;
3. Coleta de dados;
4. Análise crítica dos estudos incluídos; e
5. Apresentação da revisão integrativa.

Para a construção da questão de pesquisa utilizou-se a estratégia PICO (Akobeng, 2005), cujo acrônimo representa população (P), intervenção (I), controle (C) e desfecho (O). Como resultado, alcançou-se a seguinte pergunta norteadora “**Qual dose de suplementação de vitamina D e tempo de tratamento são eficazes na melhoria dos sintomas clínicos, qualidade de vida e prevenção da progressão da esclerose múltipla em indivíduos adultos?**”, tendo P: indivíduos adultos (≥ 18 anos) com esclerose múltipla; I: suplementação com vitamina D; C: outras intervenções; O: melhora dos sinais e sintomas da EM.

Os critérios de elegibilidade envolveram artigos disponíveis na íntegra online nos idiomas português ou inglês, publicados entre 2018 e 2023 (últimos cinco anos), considerando apenas artigos de periódicos. Foram excluídos textos repetidos, capítulos de livros, artigos de revisão, artigos que não respondessem a pergunta de pesquisa e artigos de periódicos que não abordassem dose e tempo de suplementação de vitamina D.

A escolha dos idiomas inglês e português visa abarcar um maior número de artigos. Quanto ao período de cinco anos, este foi determinado para utilizar as evidências mais recentes sobre o tema analisado disponíveis na literatura científica. Por fim, optou-se por incluir apenas artigos de periódicos baseados em estudos observacionais ou experimentais. Tal decisão foi tomada levando em consideração que esses artigos são revisados por pares, o que garante a confiabilidade das informações apuradas e uma maior cientificidade aos resultados encontrados.

A fonte de informação utilizada foi o Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), através do acesso CAFe que conta com diversas bases de dados relacionadas à instituição de ensino UNIRIO. Sendo um dos maiores acervos científicos virtuais do país, a escolha do Portal justifica-se por seu

compromisso em reunir material científico de alta qualidade e disponibilizá-lo à comunidade acadêmica brasileira, reduzindo assimetrias regionais no acesso à informação científica ao cobrir todo o território nacional. Além disso, o portal de periódicos CAPES disponibiliza a opção de aplicação de filtros para a busca de dados, permitindo a filtragem por intervalo de ano de publicação, idioma, acesso aberto, recurso online, assunto principal e formato do estudo.

Para definição dos descritores de busca, realizou-se consultas no site DeCS/MeSH. Os limites utilizados na busca envolveram apenas os critérios de inclusão de tempo e idioma, restringindo os resultados aos idiomas português e inglês, os anos de publicação ao período compreendido entre 2018 e 2023 e o formato do estudo (artigos periódicos). Foram utilizados os seguintes termos em português e inglês, respectivamente: Esclerose Múltipla, Vitamina D, Suplementação Alimentar; e *Multiple Sclerosis, Vitamin D, Dietary Supplements*. O cruzamento dos descritores selecionados foi realizado com o auxílio dos operadores booleanos “AND”, “OR” e “PARÊNTESES”, resultando na estratégia de busca indicada no Quadro 1.

Quadro 1 - Estratégia de busca do estudo sobre evidências do uso de vitamina D no tratamento da esclerose múltipla, Rio de Janeiro, 2023.

Banco de Dados	Estratégia de Busca
Portal Periódicos CAPES	(Multiple Sclerosis OR esclerose múltipla) AND (vitamin D OR vitamina D) AND (Dietary Supplements)

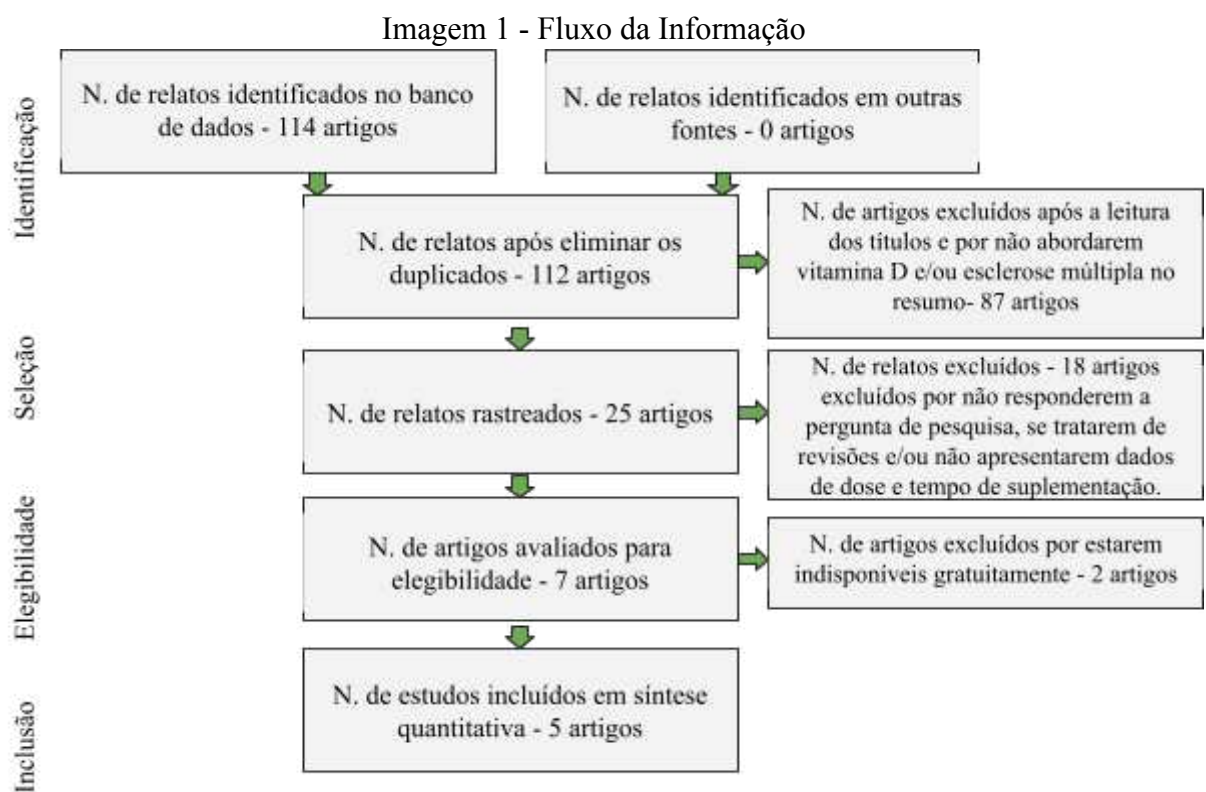
fonte: Elaborado pela autora (2023)

O processo de seleção dos estudos envolveu a leitura dos títulos, resumos e texto integral em busca de informações que respondam à pergunta de pesquisa. Considerando que as informações relevantes são relacionadas à dose indicada e ao tempo de tratamento para o aparecimento de benefícios terapêuticos na suplementação de vitamina D em indivíduos acometidos pela Esclerose Múltipla, os trabalhos que não apresentaram indicação desses dados no decorrer do texto foram desconsiderados para efeitos da presente revisão integrativa.

O período de coleta de dados nas bases de dados da CAPES ocorreu entre os meses de maio e junho de 2023. O processo de extração de dados ocorreu com auxílio do Excel para

organização das informações relevantes a fim de corroborar com maior organização das informações. Essa tabela foi anexada nos resultados constando as seguintes informações: objetivo, ano, idioma, dose indicada em UI, tempo de tratamento, efeito encontrado e principais conclusões, a fim de relacionar não apenas os dados referentes à pergunta de pesquisa, mas também realizar uma análise bibliométrica que indique se a comunidade acadêmica está interessada no assunto.

Em resposta à estratégia de busca e filtros utilizados, encontrou-se 144 artigos, os quais tiveram seu título e resumo lidos e, caso respondessem à pergunta norteadora, foram incluídos numa planilha eletrônica para serem incorporados ao presente estudo. Tal processo resultou na seleção de 05 artigos que foram incluídos nesta revisão integrativa. Os critérios de exclusão são: textos que não respondem aos critérios de inclusão, artigos repetidos e trabalhos que não respondem ao objetivo da pesquisa.



fonte: elaborado pela autora (2023)

6 RESULTADOS

A tabela a seguir apresenta os 5 estudos selecionados, juntamente com os autores, o ano de publicação, o idioma, a dose indicada em UI (Unidades Internacionais), o tempo de tratamento e o efeito observado.

Tabela 1 - Artigos selecionados para a revisão integrativa

Autores e ano	Objetivo	Idioma	Dose indicada em UI	Tempo de Tratamento	Efeito	Resultados
Rolf <i>et al.</i> , 2017	Investigar o efeito da vitamina D sobre CD25 avaliando expressão genética de IL2RA, a expressão de CD25 na superfície celular de células T CD4+ e Treg e o nível sérico de CD25 solúvel.	Inglês	14.000 UI/dia	48 semanas	Positivo	A suplementação de Vitamina D pode promover a manutenção da homeostase imunológica relacionada ao CD25 na EM (subtipo EMRR).
Holmoy <i>et al.</i> , 2018	Avaliar se a suplementação de vitamina D seria capaz de reduzir os níveis séricos de NfL em pacientes com EMRR.	Inglês	20.000 UI	96 semanas	Neutro	A suplementação de vitamina D não afetou os níveis de NfL nesses pacientes com EMRR.

Autores e ano	Objetivo	Idioma	Dose indicada em UI	Tempo de Tratamento	Efeito	Resultados
Arde <i>et al.</i> , 2019	Investigar a associação entre a suplementação de vitamina D e níveis mais baixos de NfL circulante em pacientes com EMRR.	Inglês	7.000 UI/d nas primeiras 4 semanas, seguidas em 14.000 UI/d até a semana 48.	48 semanas	Neutro	Não foram observados resultados com relevância estatística entre a suplementação de vitamina D e níveis mais baixos de NfL nestes indivíduos com EM.
Simpson-Yap <i>et al.</i> , 2021	Investigar a relação prospectiva da exposição solar e da suplementação de vitamina D com a qualidade de vida (QV) de pacientes com EM.	Inglês	> 0 - 1.000 UI/d (13,2%), > 1.000 - 3.000 UI/d (17,9%), > 3.000-5.000 UI/d (29,5%), > 5.000-50.000 UI/d (22,2%).	2,5 anos	Positivo	A suplementação de vitamina D autorrelatada foi associada a melhora da qualidade de vida física de indivíduos com EM.
Galus <i>et al.</i> , 2023	Investigar os benefícios radiológicos do status e da suplementação de vitamina D em pacientes com EM, buscando determinar as	Inglês	1.000 a 4.000 UI diárias	24 meses	Positivo	A suplementação de vitamina D foi relacionada a um número reduzido de lesões em T2 na RM de indivíduos

Autores e ano	Objetivo	Idioma	Dose indicada em UI	Tempo de Tratamento	Efeito	Resultados
	associações entre os níveis séricos de vitamina D, os resultados clínicos e os radiológicos.					com EM.

fonte: elaborado pela autora (2023).

O estudo “Vitamin D 3 supplementation and the IL-2/IL-2R pathway in multiple sclerosis: Attenuation of progressive disturbances?”, realizado por Rolf *et al.*, publicado em 2017, denominado SOLARIUM, teve como objetivo investigar o efeito da vitamina D sobre CD25 avaliando expressão genética de IL2RA, a expressão de CD25 na superfície celular de células T CD4+ e Treg e o nível sérico de CD25 solúvel (CD25sCD25). A dose de suplementação de vitamina D avaliada foi de 14.000 UI e o tempo de tratamento foi de 48 semanas. A amostra de pesquisa foi composta por 53 indivíduos com esclerose múltipla remitente recorrente (EMRR), tratados com interferon- β -1a, e matriculados em 5 centros do Países Baixos para a participação no estudo. amostras de plasma dos participantes foram coletadas no início e no final do período de estudo de 48 semanas, sendo armazenado a -80°C até a realização das análises. Para avaliar a expressão gênica de IL2RA, o RNA foi extraído de amostras de TRIzol com UltraPureGlycogen (Invitrogen) como coprecipitante, sendo o controle de quantidade e qualidade realizado por meio de um espectrofotômetro. As análises estatísticas foram realizadas com o software SPSS versão 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EUA).

Para validação dos resultados da expressão na superfície celular CD25 foram utilizados dados de um grupo menor provenientes de um estudo randomizado controlado sobre vitamina D3suplementação (4.000 UI/dia durante 16 semanas) em 27 pacientes do sexo feminino com EMRR.

Os resultados mostraram que, ao longo de 48 semanas de suplementação de vitamina D3, não houve diferença significativa na expressão do mRNA de IL2RA entre o grupo que

recebeu vitamina D3 e o grupo placebo. Da mesma forma, não houve diferença na expressão de CD25 na superfície das células T convencionais ou reguladoras (Treg) entre os grupos. No entanto, a expressão de CD25 nas células Treg e os níveis solúveis circulantes de CD25 diminuíram significativamente no grupo placebo, mas não no grupo que recebeu vitamina D3.

Já o estudo “Vitamin D supplementation and neurofilament light chain in multiple sclerosis”, conduzido por Holmoy *et al.*, em 2018, avaliou se a suplementação de 20.000 UI vitamina D por 96 semanas seria capaz de reduzir os níveis séricos de cadeia leve de neurofilamento (NfL) em pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR). Este tratou-se de um estudo randomizado controlado por placebo realizado com 71 pacientes diagnosticados com EMRR, com idades entre 18 e 50 anos e com pontuação na escala expandida de status de incapacidade (EDSS) de Kurtzke menor ou igual a 4,5. Os níveis séricos de NfL foram avaliados no início do estudo, na semana 48 e na semana 96. As concentrações séricas de NfL foram medidas usando um ensaio de matriz de molécula única (Simoa) e as concentrações séricas de 25-hidroxivitamina D foram medidas por espectroscopia de massa. Apenas 68 indivíduos concluíram o estudo.

Os resultados mostraram que os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D mais que duplicaram no grupo que recebeu suplementação de vitamina D em comparação com o grupo placebo. Entretanto, em comparação com o placebo, a suplementação de vitamina D não teve um efeito global na alteração dos níveis séricos de NfL desde o início do estudo até as semanas 48 e 96, resultando em uma diminuição de 1,1% na semana 48 e de 7,3% na semana 96, ambas sem significância estatística. Ainda em relação aos níveis de NfL, o estudo revelou que, em pacientes que não receberam terapia modificadora da doença, a suplementação de vitamina D resultou em uma redução de 30,9% nos níveis de NfL na semana 48 e uma redução de 32,6% na semana 96 em relação aos valores basais. Contudo, tal redução não foi estatisticamente significativa.

O estudo “Vitamin D 3 supplementation and neurofilament light chain in multiple sclerosis” de Arde *et al.*, publicado em 2019, investigou a existência de associação entre a suplementação de vitamina D ao longo de 48 semanas e níveis mais baixos de cadeia leve de neurofilamento (NfL) circulante em pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR). As doses de suplementação de vitamina D avaliadas foram de 7.000 UI/d nas primeiras 4 semanas, seguidas de 14.000 UI/d até a semana 48.

Este tratou-se de um estudo randomizado controlado composto por 40 participantes do estudo SOLAR que receberam tratamento com interferon beta. Desses participantes, 24 receberam suplementação de vitamina D3 e 16 receberam placebo. Amostras de plasma foram coletadas no início do estudo e após 48 semanas de acompanhamento para aferição dos níveis de 25-hidroxivitamina D3 (25(OH)D3) e NfL. Os níveis de 25(OH)D3 foram medidos utilizando uma técnica chamada LC-MS/MS, enquanto os níveis de NfL foram avaliados em duplicata usando a técnica Simoa (Single Molecule Array). Análises estatísticas foram realizadas para comparar os níveis de 25(OH)D3 e NfL entre os grupos de tratamento. Ademais, os participantes realizaram ressonância magnética na semana 48 para análise das lesões T2.

Os resultados encontrados no estudo indicaram que a suplementação de altas doses de vitamina D3 por 48 semanas não foi associada a níveis mais baixos de NfL. Apesar dos níveis de vitamina D terem aumentado consideravelmente no grupo que recebeu suplementação em comparação com o grupo placebo, os níveis de NfL não mostraram diferença significativa entre os grupos de tratamento. Além disso, observou-se a existência de uma tendência de associação entre níveis mais altos de NfL na semana 48 e um risco aumentado de lesões ativas únicas combinadas na ressonância magnética.

Por sua vez, o estudo "Self-reported use of vitamin D supplements is associated with higher physical quality of life scores in multiple sclerosis" de Simpson-Yap *et al.*, em 2021, investigou a relação prospectiva da exposição solar e da vitamina D com a qualidade de vida (QV) durante 2,5 anos. Os dados utilizados na pesquisa foram coletados de uma coorte internacional denominada HOLISM. Ao todo, participaram do estudo 1401 indivíduos com EM, cujo uso autodeclarado de suplementos de vitamina D foi variado, sendo relatado por 193 indivíduos (17,3%) o não uso de suplementos de vitamina D, por 147 (13,2%) o uso de valores $> 0 - 1.000$ UI/d, por 200 (17,9%) o uso de doses $> 1.000 - 3.000$ UI/d, por 330 (29,5%) o uso de suplementos de vitamina d com doses $> 5.000-500.000$ UI/d. Ademais, a exposição solar e o uso de suplementos de vitamina D foram questionados novamente em questionados realizados ao longo do período do estudo, e a qualidade de vida foi avaliada usando o questionário MSQOL-54. Foram realizadas análises estatísticas para avaliar a associação entre o uso de suplementos de vitamina D, exposição solar e qualidade de vida física.

Os resultados encontrados mostraram que os participantes que suplementaram vitamina D apresentaram escores mais altos de qualidade de vida física e mental em comparação com aqueles que não relataram o uso desses suplementos. Especificamente, os escores de qualidade de vida foram significativamente maiores entre aqueles que suplementaram doses diárias superiores a 5.000 UI/dia de vitamina D. Além disso, observou-se uma associação positiva entre a suplementação de vitamina D relatada no início do estudo e um aumento na qualidade de vida física, contudo, não houve tal associação em relação à qualidade de vida mental. Por outro lado, também relacionou-se a exposição solar a escores mais altos de qualidade de vida, porém não a alterações na qualidade de vida ao longo do tempo.

Por fim, o estudo mais recente “Radiological Benefits of Vitamin D Status and Supplementation in Patients with MS-A Two-Year Prospective Observational Cohort Study”, conduzido por Galus *et al.* em 2023, examinou os benefícios radiológicos do status e da suplementação de vitamina D (1.000 a 4.000 UI diárias) em pacientes com esclerose múltipla, buscando investigar as associações entre os níveis séricos de vitamina D, os resultados clínicos (como estado de incapacidade, número de recidivas e tempo para recidiva) e os resultados radiológicos (como novas lesões ponderadas em T2 e número de lesões realçadas por gadolínio).

Este tratou-se de um estudo de coorte observacional prospectivo realizado ao longo de dois anos. Foram incluídos 133 pacientes com esclerose múltipla do subtipo remitente-recorrente, dos quais 95 pacientes receberam suplementação de vitamina D e 38 indivíduos placebo. Dos 133 pacientes iniciais, 122 concluíram o estudo. Todos os pacientes receberam colecalciferol, que foi administrado por via oral. Os pacientes foram acompanhados em intervalos de tempo de 0, 12 e 24 meses. Foram avaliadas as associações entre os níveis séricos de vitamina D, os resultados clínicos e os resultados radiológicos. Ademais, também realizou-se análises estatísticas para determinar a existência de correlações significativas entre os resultados clínicos e os níveis séricos de vitamina D ou suplementação. As diferenças entre o número de novas lesões ponderadas em T2 apresentadas por pacientes com e sem suplementação de vitamina D também foram analisadas.

Os resultados mostraram que não houve associações estatisticamente significativas entre os resultados clínicos e os níveis séricos de vitamina D ou suplementações. Todavia, foi

observado que os pacientes suplementados com vitamina D apresentaram menos novas lesões ponderadas em T2 ao decorrer dos 24 meses do estudo. Além disso, correlacionou-se a manutenção de um nível sérico superior a 30 ng/mL de vitamina D, durante os 24 meses de observação, a um menor número de novas lesões ponderadas em T2.

6 DISCUSSÃO

O estudo randomizado de Rolf *et al.*, 2017, teve como objetivo investigar os efeitos de suplementos de vitamina D3 (14.000 UI/dia) por 48 semanas na expressão de CD25 por células T CD4 + em 55 pacientes com esclerose múltipla remitente-recorrente (EMRR), revelando que a suplementação de vitamina D3 pode promover a manutenção da homeostase imunológica relacionada ao CD25 na EM. Primeiramente. Os pesquisadores observaram que a suplementação de vitamina D3 não teve efeito significativo na expressão de mRNA do gene IL2RA, o que poderia indicar que a vitamina D3 não afeta diretamente a transcrição desse gene em células T CD4+ de pacientes com esclerose múltipla (EM).

Ademais, o estudo também não encontrou diferenças na expressão de CD25 na superfície celular de células T convencionais e células T reguladoras (Treg) entre os grupos que receberam vitamina D3 e placebo, indicando que a vitamina D3 não promoveu um aumento na expressão de CD25 nessas células específicas. No entanto, os resultados mostraram uma diminuição significativa na expressão de CD25 em células Treg e nos níveis de CD25 solúvel circulante no grupo placebo ao longo do período de realização do estudo. Essa diminuição pode estar relacionada ao quadro progressivo da EM, uma vez que o CD25 desempenha um papel importante na homeostase imunológica e na função das células T reguladoras, logo, a sua redução poderia culminar na evolução do quadro da doença.

Portanto, a suplementação de vitamina D3 parece ter um efeito protetor, ou ao menos de preservação, na expressão de CD25 e na homeostase imunológica em pacientes com EM. Isso pois, apesar de não ter havido um aumento significativo na expressão de CD25, a suplementação de 14.000 UI/dia de vitamina D3 por 48 semanas parece ter atuado prevenindo a diminuição da expressão de CD25 que foi observada no grupo placebo.

Por outro lado, o estudo randomizado de Holmoy *et al.*, 2018, teve como objetivo determinar se a suplementação de 20.000 UI de vitamina D reduziria os níveis séricos de cadeia leve de neurofilamentos (NfL) em pacientes com EMRR. Em relação aos níveis séricos de vitamina D, foi observado que a suplementação semanal resultou em um aumento significativo nos níveis séricos de vitamina D3, progredindo para um valor superior ao dobro do nível encontrado na primeira medição, realizada antes do início da suplementação. Isso indica que a suplementação foi eficaz em elevar os níveis de vitamina D no organismo dos

pacientes com EM. No entanto, quando se trata dos níveis de NfL não houve um efeito global da suplementação de vitamina D em comparação com o grupo placebo. Isso significa que, em geral, a suplementação de vitamina D não teve um impacto significativo nos níveis de NfL em pacientes com EM.

Contudo, uma observação interessante foi feita no subgrupo de pacientes que não estavam recebendo terapia modificadora da doença. Ao analisar esses 34 pacientes que não usaram tratamento imunomodulador, observou-se que a NfL apresentou diminuição nos indivíduos que pertenciam ao grupo de suplementação de vitamina D em comparação aos que pertenciam ao grupo placebo. Essa redução foi de 30,9% até a semana 48 e de 32,6% até a semana 96 em relação aos valores basais. Apesar disso, é necessário ressaltar que essas diferenças não foram estatisticamente significativas.

Assim, tais resultados indicam que a suplementação de vitamina D semanal com 20.000 UI de vitamina D3 por 2 anos não teve um efeito global comprovado nos níveis de NfL em pacientes com EM, sendo considerado, portanto, como um resultado neutro. Entretanto, o estudo indica que pode haver um potencial efeito redutor nos níveis de NfL em pacientes não tratados com terapia modificadora da doença, embora essa observação precise ser investigada mais a fundo em estudos futuros com amostras maiores.

Por sua vez, o estudo randomizado de Arde *et al.*, 2019 investigou se a suplementação de vitamina D3 em altas doses (7.000 UI/d nas primeiras 4 semanas, seguidas por 14.000 UI/d até a semana 48) estava associada a níveis mais baixos de cadeia leve de neurofilamento (NfL) circulante em pacientes com EMRR.

Em relação ao NfL, os pesquisadores não observaram diferenças significativas nos níveis de NfL entre os grupos de tratamento após 48 semanas, sugerindo que a suplementação de vitamina D3 em altas doses não teve um efeito significativo na redução dos níveis desse biomarcador de lesão neuroaxonal. Ademais, tais resultados também apontaram para uma tendência de associação entre níveis mais altos de NfL após 48 semanas e um maior risco de lesões ativas combinadas no exame de ressonância magnética, indicando que o aumento dos níveis de NfL pode estar relacionado a uma maior atividade da doença.

Apesar desse estudo não ter suportado um efeito da vitamina D3 na redução dos níveis de NfL, foi observado que os níveis de 25(OH)D3 aumentaram de forma significativa no grupo que recebeu suplementação de vitamina D3 em comparação com o grupo placebo

após 48 semanas. Tal descoberta indica que a suplementação de vitamina D3 em altas doses foi eficaz em elevar os níveis sanguíneos dessa vitamina nesses indivíduos. Além disso, os pesquisadores também apontaram o tratamento com interferon β como um possível limitador dos efeitos da suplementação de vitamina D sob os níveis plasmáticos de NfL.

Portanto, com base nesses resultados, o estudo concluiu que a suplementação de vitamina D3 em altas doses por 48 semanas não está associada a uma redução nos níveis de NfL, sendo, então, mais estudos necessários para avaliar a eficácia da suplementação de vitamina D sob os níveis plasmáticos de NfL.

Já o estudo observacional de Simpson-Yap *et al.*, 2021, investigou a relação entre a suplementação de vitamina D, exposição solar e qualidade de vida em 1.401 pessoas com esclerose múltipla (EM). As doses e tempo de suplementação foram diversos na população participante deste estudo.

Assim, observou-se que o uso auto-relatado de suplementos de vitamina D, a exposição solar e o vestuário adequado ao sol estavam transversalmente associados a uma maior qualidade de vida (QV) e qualidade de vida de vida mental (M-QV, derivado do software online onde o questionário foi preenchido), indicando que o uso autodeclarado de suplementos de vitamina D está associado a escores mais altos de qualidade de vida física e mental em pessoas com esclerose múltipla (EM). Isso sugere que a suplementação de vitamina D pode ter um impacto positivo na melhoria da qualidade de vida desses pacientes.

Além disso, foi observado que a suplementação de vitamina D relatada no início do estudo foi especificamente associada a um aumento na qualidade de vida física, principalmente no grupo de indivíduos que relatou a utilização do suplemento com dose média diária superior a 5.000 UI/d. Contudo, tal fato não foi associado ao aumento da qualidade de vida mental, sugerindo que a vitamina D poderia ter um efeito mais pronunciado na função física do que na saúde mental em pessoas com EM.

Ademais, a exposição solar também foi analisada neste estudo, e os resultados mostraram uma associação transversal entre a exposição solar e escores mais altos de qualidade de vida no acompanhamento. Entretanto, não foi encontrada uma associação significativa entre a exposição solar e mudanças na qualidade de vida ao longo do tempo. Isso sugere que a exposição solar pode ter um efeito imediato na qualidade de vida, mas seu impacto a longo prazo pode ser menos evidente, visto que não demonstrou influenciar a

progressão da qualidade de vida ao longo do tempo.

No entanto, é importante destacar que esse estudo é observacional e, por isso, não pode estabelecer uma relação causal definitiva entre a suplementação de vitamina D, a exposição solar e a qualidade de vida em pessoas com EM. Portanto, são necessários estudos prospectivos adicionais para confirmar essas associações e investigar mais a fundo a relação entre esses fatores e a qualidade de vida nessa população.

Por fim, o estudo prospectivo observacional realizado por Galus *et al.*, 2023, teve como objetivo avaliar as associações entre os níveis séricos de vitamina D e os resultados clínicos e radiológicos da esclerose múltipla em pacientes com EMRR com e sem suplementação de vitamina D (1.000 a 4.000 UI/d) por 24 meses em um ambiente clínico.

Os resultados deste estudo mostraram que não houve casos de distúrbios gastrointestinais ou má absorção nos históricos médicos dos participantes. Contudo, tal estudo não encontrou correlações estatisticamente significativas entre os níveis séricos de vitamina D nem da suplementação com o nível de incapacidade expresso pela EDSS nem com o número de novas recidivas. Porém, apesar disso, foram observadas associações significativas com as lesões cerebrais. O estudo constatou que os pacientes com EM que receberam suplementação de vitamina D (1.000 a 4.000 UI diárias) apresentaram um menor número de novas lesões ponderadas em T2 durante os 24 meses de observação, sugerindo que a suplementação de vitamina D pode ter um efeito protetor contra a formação de novas lesões no cérebro, que são características da EM.

Além disso, a manutenção de um nível ótimo ou mais alto de vitamina D (>30 ng/mL) ao longo de todo o período de observação também foi associado a um menor número de novas lesões ponderadas em T2, corroborando para a hipótese de que a manutenção de níveis adequados de vitamina D pode ser benéfica na redução da atividade inflamatória e das lesões cerebrais em pacientes com EM. Embora não tenham sido encontradas correlações significativas com os resultados clínicos, é importante ressaltar que o estudo se concentrou especificamente no tipo remitente-recorrente da EM, assim como os estudos de Rolf *et al.*, 2017; Holmoy *et al.*, 2018 e Arde *et al.*, 2019. Portanto, os efeitos da vitamina D podem variar em diferentes subtipos da doença.

Assim, os resultados desse estudo também apoiam a implementação da suplementação de vitamina D e o seu aprimoramento até que níveis séricos de vitamina D adequados sejam

alcançados nesses pacientes com EM, visto que níveis séricos suficientes de vitamina D, juntamente com a suplementação, podem trazer alguns benefícios para estes pacientes.

A limitação desta revisão integrativa foi o uso do acesso CAFe do Portal de Periódicos CAPES, sendo incluído número de periódicos exclusivo para a UNIRIO e que pode apresentar divergência na replicação desta metodologia a partir de outras instituições de ensino.

7 CONCLUSÃO

Diante do exposto, os resultados encontrados nos estudos sobre a suplementação de vitamina D em pacientes com esclerose múltipla foram positivos, apesar de terem apresentado doses e tempo de tratamento divergentes. A suplementação de 14.000UI/d por 48 semanas mostrou um efeito positivo na homeostase imunológica e na atenuação da progressão da doença, enquanto a suplementação em doses iguais ou superiores a 5.000UI/dia durante 2,5 anos encontrou um efeito positivo na qualidade de vida física dos pacientes com EM que realizaram a suplementação dessa vitamina; benefícios também foram observados com a suplementação de vitamina D em doses de 1.000 a 4.000 UI/d por 24 meses, sendo essa associados a um menor número de novas lesões ponderadas em T2.

Contudo, é importante destacar que não foram encontrados resultados negativos, ou seja, que indicassem qualquer piora no quadro clínico da EM em virtude do uso de altas doses de suplementação desta vitamina por determinados períodos de tempo. Deste modo, é possível inferir que não há contraindicação à suplementação de vitamina D em pacientes com EM. Portanto, considerando tais achados, urge realizar mais pesquisas para determinar a eficácia terapêutica, bem como a dose e o tempo adequado desta suplementação visando a melhora do quadro clínico de indivíduos com esclerose múltipla.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Abul K. PILLAI, Shiv. **Imunologia celular e molecular**. 9. ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2019. ISBN 978-8535290745. p. 225-241.

ADAMS, John S.; HEWISON, Martin. Update in Vitamin D. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, [s. l.], v. 95, n. 2, p. 471-478, fev. 2010. DOI 10.1210/jc.2009-1773. PMID 20133466. PMCID PMC2840860. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20133466/>. Acesso em: 16 maio 2023.

AKOBENG, A. K. Principles of evidence based medicine. **Archives of disease in Childhood**, [s. l.], v. 90, n. 8, p. 837-840, ago. 2005. DOI 10.1136/adc.2005.071761. PMID: 16040864. PMCID PMC1720507. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16040864/>. Acesso em: 28 maio 2023.

ARANOW, Cynthia. Vitamin D and the immune system. **The Journal of Investigative Medicine: the official publication of the American Federation for Clinical Research**, [s. l.], v. 59, n. 6, p. 881-886, ago. 2011. DOI 10.2310/JIM.0b013e31821b8755. PMID 21527855. PMCID PMC3166406. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21527855/>. Acesso em: 26 maio 2023.

ASCHERIO, Alberto *et al.* Vitamina D como preditor precoce da atividade e progressão da esclerose múltipla. **JAMA Neurology**, [s. l.], v. 71, n. 3, p. 306-314, mar. 2014. DOI 10.1001/jamaneurol.2013.5993. PMID 24445558. PMCID PMC4000029. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24445558/>. Acesso em: 06 jun. 2023.

BAI, Zhile. *et al.* Cerebrospinal Fluid and Blood Cytokines as Biomarkers for Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of 226 Studies With 13,526 Multiple Sclerosis Patients. **Frontiers in Neuroscience**, [s. l.], v. 13, p. 1026, 2019. DOI 10.3389/fnins.2019.01026. PMID 31649562. PMCID PMC6799903. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31636528/>. Acesso em: 13 jun. 2023.

BEECHAM, Ashley H. *et al.* Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. **Nature Genetics**, [s. l.], v. 45, n. 11, p. 1353-1360, nov. 2013. DOI 10.1038/ng.2770. PMID 24076602. PMCID PMC3832895. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24076602/>. Acesso em: 30 maio 2023.

BELBASIS, Lazaros *et al.* Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. **The Lancet Neurology**, [s. l.], v. 14, n. 3, p. 263-273, mar. 2015. DOI 10.1016/S1474-4422(14)70267-4. PMID 25662901. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25662901/>. Acesso em: 05 jun. 2023.

BICHUETTI, Denis Bernardi. A vida com esclerose múltipla é um desafio a superar. **Escola Paulista de Medicina**, São Paulo, 2021. Disponível em: [https://sp.unifesp.br/epm/noticias/esclerose-multipla-2021#:~:text=Estima%2Dse%20uma%20preval%C3%Aancia%20de,brasileiros%20convivam%20com%20esclerose%20m%C3%BAAltipla.&text=Apesar%20de%20ser%20considerada%20rara,social%20e%20financeiro%20no%20mundo](https://sp.unifesp.br/epm/noticias/esclerose-multipla-2021#:~:text=Estima%2Dse%20uma%20preval%C3%Aancia%20de,brasileiros%20convivam%20com%20esclerose%20m%C3%BAAltipla.&text=Apesar%20de%20ser%20considerada%20rara,social%20e%20financeiro%20no%20mundo.). Acesso em: 10 jun. 2023.

BOTELHO, Rafael Guimarães; OLIVEIRA, Cristina da Cruz de. Literaturas branca e cinzenta: uma revisão conceitual. **Ciência da Informação**, [s. l.], v. 44, n. 3, 2015. Disponível em: <https://revista.ibict.br/ciinf/article/view/1804>. Acesso em: 15 junho 2023.

BROWNLEE, Wallace J. *et al.* Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges. **Lancet**, Londres, v. 389, n. 10076, p. 1336-1346, abr. 2017. DOI 10.1016/S0140-6736(16)30959-X. PMID 27889190. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)30959-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)30959-X/fulltext). Acesso em: 10 out. 2023.

CALIFORNIA, University of *et al.* Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. **Annals of neurology**, [s. l.], v. 80, n. 4, p. 499-510, out. 2016. DOI 10.1002/ana.24747. PMID 27464262. PMCID PMC5105678. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27464262/>. Acesso em: 07 jun. 2023.

CANTORNA, Margherita T.; SNYDER, Lindsay; LIN, Yang-Ding; YANG, Linlin. Regulation of vitamin D and 1,25(OH)2D in T cells. **Nutrients**, [s. l.], v. 7, n. 4, p. 3011-3021, abr. 2015. DOI 10.3390/nu7043011. PMID 25912039. PMCID PMC4425186. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25912039/>. Acesso em: 21 maio 2023.

CASSIANO, Daniel Pedrosa *et al.* Estudo epidemiológico das internações por esclerose múltipla no Brasil comparando sexo, idade e região entre janeiro de 2008 a junho de 2019. **Revista Brasileira de Saúde**, [s. l.], v. 3, n. 6, p. 19850-19861, 2020. DOI 10.34119/bjhrv3n6-359. ISSN 2595-6825. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/22370>. Acesso em: 26 maio 2023.

CHAROENNGAM, Nipith; HOLICK, Michael F. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. **Nutrients**, [s. l.], v. 12, n. 7, p. 2097, jul. 2020. DOI 10.3390/nu12072097. PMID 32679784. PMCID PMC7400911. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7400911/>. Acesso em: 05 maio 2023.

CHEN, S. *et al.* Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *Journal of Immunology*, [s. l.], v. 179, n. 3, p. 1634-1647, 2007. DOI 10.4049/jimmunol.179.3.1634. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17641030/>. Acesso em: 15 dez 2023.

COMI, G *et al.* Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **Lancet**, Londres, v. 374, n. 9700, p. 1503-1511, out. 2009. DOI 10.1016/S0140-6736(09)61259-9. PMID 19815268. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(09\)61259-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(09)61259-9/fulltext). Acesso em: 09 out. 2023.

COMPSTON, Alastair; COLES, Alasdair. Esclerose múltipla. **Lancet**, Londres, v. 372, n. 9648, p. 1502-1517, out. 2008. DOI 10.1016/S0140-6736(08)61620-7. PMID 18970977. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18970977/>. Acesso em: 26 maio 2023.

CORNABELLA, M. *et al.* Expression of tumor necrosis factor-alpha converting enzyme (TACE) in different clinical subtypes of multiple sclerosis. **Journal of Neurology**, [s. l.], v. 253, n. 6, p. 701-6, jun. 2006. DOI 10.1007/s00415-006-0090-6. PMID 16544131. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16511637/>. Acesso em: 03 jun. 2023.

DONG, Jia-Yi *et al.* Vitamin D intake and risk of type 1 diabetes: A meta-analysis of observational studies. **Nutrients**, [s. l.], v. 5, n. 9, p. 3551-3562, set. 2013. DOI 10.3390/nu5093551. PMID 24036529. PMCID PMC3798920. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3798920/>. Acesso em: 30 maio 2023.

ELYAMAN, Wassim.; KHOURY, Samia J. Th9 cells in the pathogenesis of EAE and multiple sclerosis. **Seminars in Immunopathology**, [s. l.], v. 39, n. 1, p. 79-87, 2017. DOI 10.1007/s00281-016-0604-y. PMID 27796482. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27844107/>. Acesso em: 07 jun. 2023.

FRANDE-BARROS, Amanda Farage *et al.* Polymorphisms in Genes Affecting Interferon- γ Production and Th1 T Cell Differentiation Are Associated With Progression to Chagas Disease Cardiomyopathy. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 11, p. 1386, 2020. DOI 10.3389/fimmu.2020.01386. PMID: 32636895. PMCID: PMC7323352. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.01386/full>. Acesso em: 10 jun. 2023.

FRIESE, Manuel A.; SCHATTLING, Benjamin; FUGGER, Lars. Mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis. **Nature Reviews, Neurology**, [s. l.], v. 10, n. 4, p. 225-238, abr. 2014. DOI 10.1038/nrneuro.2014.37. PMID 24638138. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24638138/>. Acesso em: 06 jun. 2023.

GALVÃO, Leticia Oba *et al.* Considerações atuais sobre a vitamina D. **Revista Brasília Médica**, Brasília, v. 50, n. 4, p. 314-323, 2013. ISSN 2236-5117. Disponível em: <https://rbm.org.br/details/113/pt-BR>. Acesso em: 02 maio 2023.

GRIGORIADIS, N.; PESCH, V. van; GROUP, Paradig MS. A basic overview of the immunopathology of multiple sclerosis. **European Journal of Neurology**, [s. l.], v. 22, suppl. 2, p. 3-13, out. 2015. DOI 10.1111/ene.12798. PMID 26374508. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26374508/>. Acesso em: 17 maio 2023.

HAUSSLER, M. R. *et al.* The vitamin D hormone and its nuclear receptor: molecular actions and disease states. **The Journal of Endocrinology**, [s. l.], v. 154, suppl S57-73, set. 1997. PMID 9379138. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9379138/>. Acesso em: 29 maio 2023.

HOLICK, Michael F. Vitamin D Deficiency. **The New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 357, n. 3, p. 266-281, jul. 2007. DOI 10.1056/NEJMra070553. PMID 17634462. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17634462/>. Acesso em: 09 maio 2023.

HOLICK, Michael F. The vitamin D-fying of death. **Mayo Clinic Proceedings**, [s. l.], v. 93, n. 6, p. 679-681, jun. 2018. DOI 10.1016/j.mayocp.2018.04.014. PMID 29866279. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29866279/>. Acesso em: 01 jun. 2023.

JAGANNATH, Vanita A. *et al.* Vitamin D for the management of multiple sclerosis. **Cochrane Database System Review**, [s. l.], v. 2018, n. 9, CD008422, set. 2018. DOI 10.1002/14651858.CD008422.pub3. PMID 30246874. PMCID PMC6513642. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6513642/>. Acesso em: 08 jun. 2023.

JELINEK, George A. *et al.* Latitude, exposição ao sol e suplementação de vitamina D: associações com qualidade de vida e resultados de doenças em uma grande coorte internacional de pessoas com esclerose múltipla. **BMC Neurology**, [s. l.], v. 15, n. 132, ago. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0394-1>. Acesso em: 29 maio 2023.

KHAIBULLIN, Timur *et al.* Elevated levels of proinflammatory cytokines in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 8, p. 531, 2017. DOI 10.3389/fimmu.2017.00531. PMID 28596737. PMCID PMC5446929. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28572801/>. Acesso em: 11 jun. 2023.

KENNEL, Kurt A.; DRAKE, Matthew T.; HURLEY, Daniel L. Vitamin D Deficiency in adults: when to test and how to treat. **Mayo Clinic Proceedings**, [s. l.], v. 85, n. 8, p. 752-758, ago. 2010. DOI 10.4065/mcp.2010.0138. PMID 20675513. PMCID PMC2912737. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20675513/>. Acesso em: 19 maio 2023.

KIMBALL, Samantha; FULEIHAN, Ghada El-Hajj; VIETH, Reinhold. Vitamin D: a growing perspective. **Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences**, [s. l.], v. 45, n. 4, p. 339-414, 2008. DOI 10.1080/10408360802165295. PMID 18568854. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18568854/>. Acesso em: 10 maio 2023.

KISUYA, Job *et al.* The diagnostic accuracy of Th1 (IFN- γ , TNF- α , and IL-2) and Th2 (IL-4, IL-6 and IL-10) cytokines response in AFB microscopy smear negative PTB- HIV co-infected patients. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 9, n. 1, p. 2966, 2019. DOI 10.1038/s41598-019-39048-x. PMID 30816297. PMCID PMC6393472. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30814543/>. Acesso em: 12 jun. 2023.

KUNKL, Martina *et al.* Astrocytes and inflammatory T helper cells: a dangerous liaison in multiple sclerosis. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 13, p. 824411, fev. 2022. DOI 10.3389/fimmu.2022.824411. PMID 34921008. PMCID PMC8860818. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8860818/>. Acesso em: 10 jun. 2023.

LAROCHELLE, Catherine *et al.* Pro-inflammatory T helper 17 impair oligodendrocyte lineage cells during neuroinflammation. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [s. l.], v. 118, n. 34, e2025813118, 2021. DOI 10.1073/pnas.2025813118. PMID 34413227. PMCID PMC8406320. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34417310/>. Acesso em: 12 jun. 2023.

LASSMANN, Hans. Pathology of multiple sclerosis. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, [s. l.], v. 8, n. 3, a028936, mar. 2018. DOI 10.1101/cshperspect.a028936. PMID 29440508. PMCID PMC5830904. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29358320/>. Acesso em: 18 maio 2023.

LASSMANN, Hans; HORSSSEN, Jack; MAHAD, Don. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. **Nature Reviews Neurology**, [s. l.], v. 8, n. 11, p. 647-656, nov. 2012. DOI 10.1038/nrneurol.2012.168. PMID 23007702. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrneurol.2012.168>. Acesso em: 08 out. 2023.

LUBLIN, Fred D. *et al.* Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. **Neurology**, [s. l.], v. 83, n. 3, p. 278-286, jul. 2014. DOI 10.1212/WNL.0000000000000560. PMID 24871874. Disponível em: <https://n.neurology.org/content/83/3/278.long>. Acesso em: 09 out. 2023.

LUXWOLDA, Martine F. *et al.* Vitamin D status indicators in indigenous populations in East Africa. **European Journal of Nutrition**, [s. l.], v. 52, n. 3, p. 1115-1125, abr. 2013. DOI 10.1007/s00394-012-0421-6. PMID 22878781. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22878781/>. Acesso em: 27 maio 2023.

MARTYNOVA, Ekaterina *et al.* Serum and Cerebrospinal Fluid Cytokine Biomarkers for Diagnosis of Multiple Sclerosis. **Mediators of Inflammation**, [s. l.], v. 2020, p. 2727042, 2020. DOI 10.1155/2020/272. PMID 33162830. PMCID PMC7607285. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33162830/>. Acesso em: 15 jun. 2023.

MILLER, David *et al.* Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. **The Lancet Neurology**, [s. l.], v. 4, n. 5, p. 281-288, maio 2005. DOI 10.1016/S1474-4422(05)70071-5. PMID 15847841. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(05\)70071-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(05)70071-5/fulltext). Acesso em: 10 out. 2023.

MISRA, Madhusmita *et al.* Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. **Pediatrics**, [s. l.], v. 122, n. 2, p. 398-417, ago. 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18676559/>. Acesso em: 02 jun. 2023.

MOCANU, Veronica; OBOROCEANU, T.; ZUGUN-ELOAE, F. Current status of vitamin D and regulatory T cells—implications on immunological tolerance. **Revista Medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi**, [s. l.], v. 117, n. 4, p. 965-973, out. 2013. PMID 24502077. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24502077/>. Acesso em: 07 jun. 2023.

MOREIRA, Marcos Aurélio; FELIPE, Eduardo; MENDES, Maria Fernanda; TILBERY, Charles Peter. Esclerose múltipla: estudo descritivo de suas formas clínicas em 302 casos. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 58, n. 2B, p. 460-466, jun. 2000. DOI 10.1590/S0004-282X2000000300010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/PvkcS3VwqwkTkDjVxN7ppXb/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 29 maio 2023.

MUNGER, Kassandra L. *et al.* Níveis séricos de 25-hidroxivitamina D e risco de esclerose múltipla. **JAMA**, [s. l.], v. 296, n. 23, p. 2832-2838, dez. 2006. DOI 10.1001/jama.296.23.2832. PMID 17179460. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17179460/>. Acesso em: 07 jun. 2023.

NOSEWORTHY, J. H.; LUCCHINETTI, C.; RODRIGUEZ, M.; WEINSHENKER, B. G. Multiple sclerosis. **The New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 343, n. 13, p. 938-952, set. 2000. DOI 10.1056/NEJM200009283431307. PMID 11006371. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11006371/>. Acesso em: 04 jun. 2023.

OMS - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Exigências de vitaminas e minerais na nutrição humana.**

2. ed. Genebra: Organização Mundial de Saúde, 2005.

OTTUM, Payton A. *et al.* Opposing Roles of Interferon-Gamma on Cells of the Central Nervous System in Autoimmune Neuroinflammation. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 6, p. 539. DOI 10.3389/fimmu.2015.00539. PMID 26579119. PMCID PMC4626643. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26579119/>. Acesso em: 29 maio 2023.

PREVALÊNCIA e gravidade da EM em todo o mundo – poderão novas pesquisas explicar os padrões? **MSIF**, 2022. Disponível em: <https://www.msif.org/news/2022/09/01/prevalence-and-severity-of-ms-across-the-world-can-new-research-explain-the-patterns/>. Acesso em: 30 nov. 2023

RASOULI, J. *et al.* Expression of GM-CSF in T Cells Is Increased in Multiple Sclerosis and Suppressed by IFN- β Therapy. **Journal of Immunology**, [s. l.], v. 194, n. 11, p. 5085-5093, 2015. DOI 10.4049/jimmunol.1403243. PMID 25917094. PMCID PMC4433790. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25917094/>. Acesso em: 10 jun. 2023.

REICH, Daniel S.; LUCCHINETTI, Claudia F.; CALABRESI, Peter A. Multiple sclerosis. **The New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 378, n. 2, p. 169-180, jan. 2018. DOI 10.1056/NEJMra1401483. PMID 29320652. PMCID PMC6942519. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29320652/>. Acesso em: 02 jun. 2023.

ROSS, A. Catharine *et al.* The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, [s. l.], v. 96, n. 1, p. 53-58, jan. 2011. DOI 10.1210/jc.2010-2704. PMID 21118827. PMCID PMC3046611. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21118827/>. Acesso em: 16 maio 2023.

SCHWAB, Nicholas; SCHNEIDER-HOHENDORF, Tilman; WIENDL, Heinz. Therapeutic uses of anti- α 4-integrin (anti-VLA-4) antibodies in multiple sclerosis. **International Immunology**, [s. l.], v. 27, n. 1, p. 47-53, 2015. DOI 10.1093/intimm/dxu096. PMID 25425563. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25326459/>. Acesso em: 08 jun. 2023.

SIMPSON JUNIOR, Steve *et al.* Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: A meta-analysis. **Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry**, [s. l.], v. 82, n. 10, p. 1132-1141, out. 2011. DOI 10.1136/jnnp.2011.240432. PMID 21478203. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21478203/>. Acesso em: 10 maio 2023.

TANG, Jun *et al.* Calcitriol suppresses antiretinal autoimmunity through inhibitory effects on the Th17 effector response. **Journal of Immunology**, Baltimore, v. 182, n. 8, p. 4624-4632, abr. 2009. DOI 10.4049/jimmunol.0801543. PMID 19342637. PMCID PMC2756755. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19342637/>. Acesso em: 07 jun. 2023.

THE MULTIPLE SCLEROSIS INTERNATIONAL FEDERATION. **Atlas of MS**. 3. ed. [S. l.]: MSIF, 2020. Disponível em: <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2020/12/Atlas-3rd-Edition-Epidemiology-report-EN-updated-30-9-20.pdf>. Acesso em: 30 nov. 2023.

THOMPSON, Alan J. *et al.* Multiple sclerosis. **Lancet**, Londres, v. 391, p. 10130, p. 1622-1636, abr. 2018. DOI 10.1016/S0140-6736(18)30481-1. PMID 29576504. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29576504/>. Acesso em: 05 jun. 2023.

THORPE, J. W. *et al.* Serial gadolinium-enhanced MRI of the brain and spinal cord in early relapsing-remitting multiple sclerosis. **Neurology**, [s. l.], v. 46, n. 2, p. 373-378, fev. 1996. DOI 10.1212/WNL.46.2.373. Disponível em: <https://n.neurology.org/content/46/2/373.figures-only>. Acesso em: 07 out. 2023.

VAN LANGELAAR, Jamie *et al.* Th17.1 cells associated with multiple sclerosis disease activity: perspectives

for early intervention. **Brain**, [s. l.], v. 141, n. 5, p. 1334-1349, 2018. DOI 10.1093/brain/awy069. PMID: 29659729. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29659729/>. Acesso em: 09 jun. 2023.

WACKER, Matthias; HOLICK, Michael F. Sunlight and vitamin D: A global perspective for health. **Dermatoendocrinology**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 51-108, jan. 2013 DOI 10.4161/derm.24494. PMID 24494042. PMCID PMC3897598. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24494042/>. Acesso em: 19 maio 2023.

WHITTENMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. **Journal of Advanced Nursing**, [s. l.], v. 52, n. 5, p. 546-553, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16268861/>. Acesso em: 19 maio 2023.