

## EFEITOS DA VITAMINA D NO SISTEMA IMUNOLÓGICO DE PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

### EFFECTS OF VITAMIN D ON THE IMMUNOLOGICAL SYSTEM OF PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

*Janis K.W. Trindade<sup>1</sup>, Juliana S. Schauren<sup>2</sup>*

#### Resumo

A vitamina D é considerada imunorreguladora e possui efeitos diretos na atividade da imunidade inata e adaptativa. O presente trabalho é uma revisão de literatura, com o objetivo de revisar as alterações sorológicas e clínicas que a ausência e a suplementação da vitamina D podem causar em pacientes diagnosticados com Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). Para a revisão bibliográfica foi realizada uma pesquisa literária na base de dados PUBMED de agosto a novembro de 2020. Ao longo da revisão, foi avaliado que a vitamina D pode ser aplicada como reguladora imunológica, já que seus efeitos são mediadores de respostas anti-inflamatórias, sendo assim, possui capacidade para ser aplicada como terapia complementar em pacientes com LES. Os achados referentes ao Lúpus são de grande relevância, evidenciando uma melhora clínica e sorológica nos pacientes suplementados, curiosamente foi relatado que o uso dessa vitamina, tem função profilática para doenças reumáticas. Os efeitos negativos da hipovitaminose D apresentam um relação direta com a sua concentração, já que pacientes com valores deficientes tem uma piora clínica considerável. Com isso, é notável a importância de manter a vitamina D estável em pacientes com LES, considerando os valores de referência que geram essa melhora na qualidade de vida.

**Palavras-chave:** Lúpus Eritematoso Sistêmico, Vitamina D, Imunorregulador, Inflamação, Autoimune.

#### Abstract

Vitamin D is considered immunoregulatory and has direct effects on the activity of innate and adaptive immunity. The present work is a literature review, with the objective of reviewing the serological and clinical changes that the absence and supplementation of vitamin D can cause in patients diagnosed with Systemic Lupus Erythematosus (SLE). For the literature review, a literary research was carried out in the PUBMED database from August to November 2020. Throughout the review, it was assessed that vitamin D can be applied as an immunological regulator, since its effects are mediators of anti-inflammatory responses thus, it has the capacity to be applied as a complementary therapy in patients with SLE. The findings regarding Lupus are of great relevance, showing a clinical and serological improvement in supplemented patients, interestingly it was reported that the use of this vitamin has a prophylactic function for rheumatic diseases. The negative effects of hypovitaminosis D are directly related to its concentration, since patients with deficient values have a considerable clinical worsening. Thus, the importance of keeping vitamin D stable in SLE patients is noteworthy, considering the reference values that generate this improvement in quality of life.

**Keywords:** Systematic Lúpus Erythematosus, Vitamin D, Immunoregulatory, Inflammation, Autoimmune.

#### 1 Introdução

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) possui expressões clínicas muito variantes, tornando-se uma doença imunológica com difícil diagnóstico devido a sua sintomatologia difusa, mesmo

<sup>1</sup> Acadêmica do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR); janiskendra@gmail.com

<sup>2</sup> Docente do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR); juliana.schauren@utp.br



que alguns sintomas se tornem recorrentes em pacientes com LES, seu curso é imprevisível. Sua fisiopatologia, é caracterizada pela formação de autoanticorpos, em destaque os biomarcadores Anti-DNA (específico) e o anticorpo antinuclear (ANA), que reagem e formam complexos imunológicos capazes de interagir e inflamar tecidos saudáveis, de forma multissistêmica (FAVA E PETRI, 2018; MISTRY E KAPLAN, 2017; TUNNICLIFFE *et al.*, 2015).

A imunidade inata e a imunidade adquirida são mediadoras desse fenótipo clínico, caracterizado por uma hiper-reação dos Linfócitos B, responsáveis pela criação de numerosos anticorpos nucleares, apresentação de antígenos próprios aos Linfócitos T, liberação de citocinas e ativação do sistema complemento. Essa clínica torna-se omissa (remissão da doença), ou parcialmente reversível, com o auxílio de imunossuppressores e medicamentos complementares, gerando possivelmente uma imunidade estabilizada (SAMOTJI E REICH, 2019; SILVA, SENA, CAVALCANTI, 2013).

A vitamina D, possui como forma ativa o composto  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  (calcitriol) derivado do composto 7-desidrocolesterol absorvido pela epiderme durante a exposição solar. É responsável por alterações imunológicas no nosso organismo, sendo diretamente relacionada à modulação da resposta inata e adaptativa. A atividade do LES e a hipovitaminose D apresentam relações muito próximas, pelo fato dessa vitamina ser um forte imunorregulador (DALL'ARA *et al.*, 2018; SOUZA *et al.*, 2014).

O objetivo desse artigo é revisar as alterações que a deficiência e a suplementação de vitamina D tem em pacientes com LES. Portanto, essa revisão se justifica pelo fato dessa vitamina ser um composto farmacêutico de baixo custo e que possui grande influência imunológica. Se as conclusões forem clinicamente relevantes, seria possível investir na suplementação de vitamina D como terapia complementar para pacientes com LES em atividade.

## 2 Metodologia

O presente trabalho trata-se de um artigo de revisão sobre os efeitos que uma hipovitaminose D podem causar em pacientes com LES e como a sua suplementação pode auxiliar no tratamento dessa doença. Foram selecionados artigos publicados nos últimos 10 anos, sendo eles referentes à enfermidade LES, suas alterações sorológicas, vitamina D e a sua atividade no sistema imunológico e as alterações fisiológicas no LES decorrentes da hipovitaminose D. A base de dados usada para consultoria foi a PUBMED, usando os seguintes descritores: hipovitaminose D, Lúpus Eritematoso Sistêmico, alterações do sistema imunológico. O período de pesquisa bibliográfica foi de agosto a novembro de 2020.

## 3 Discussão

### 3.1 A relação da Vitamina D com o Sistema Imunológico

A vitamina D para estar em sua forma ativa  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  precisa ser absorvida e metabolizada, o ponto inicial dessa demanda ocorre pela absorção (por exposição aos raios UV) do composto

7-desidrocolesterol (DALL'ARA *et al.*, 2018). O composto inativo é transportado pela proteína DBP (Proteína de Ligação à Vitamina D até o fígado, onde ocorre a conversão pelas enzimas do citocromo P450 por meio de uma hidroxilação, originando o composto 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> (25(OH)D<sub>3</sub>) (CYPRIAN *et al.*, 2019). A conversão do 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub>) ocorre por meio de outra hidroxilação pela enzima 25-hidroxivitamina D-1 (CYP27B1), sendo que essa última etapa é realizada a maior parte nos rins, mas a enzima também pode ser encontrada em outras estruturas, a figura 1 apresenta a rota de síntese da vitamina D a partir do 7-desidrocolesterol (CYPRIAN *et al.*, 2019; TERRIER *et al.*, 2012).

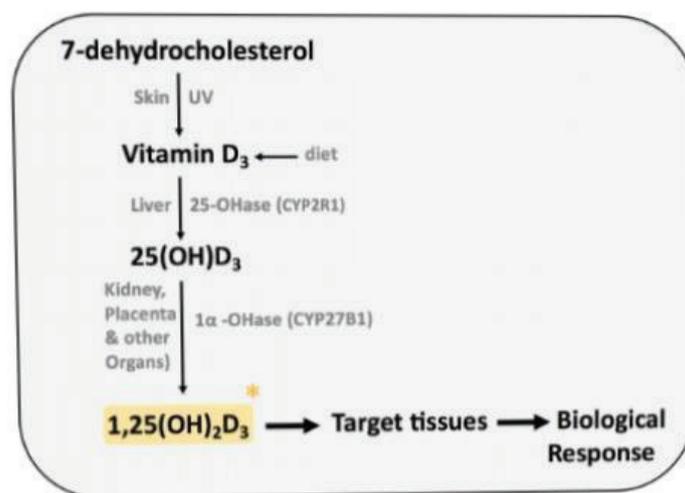


Figura 1: Síntese da forma ativa da vitamina D (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>)  
 Legenda: skin (pele), liver (fígado), kidney (rim), other organs (outros órgãos).  
 Fonte: CYPRIAN, *et al.*, 2019

Já se tem conhecimento da atividade de regulação da vitamina D do sistema ósseo, sendo ela responsável pela concentração de cálcio absorvido pelo corpo. A sua atuação no sistema imunológico se faz uma área de pesquisa em avanço, considerado um tema atual e promissor (WILLIS *et al.*, 2017). O sistema imunológico possui receptores e vias que aumentam e diminuem sua cinética com a intervenção da vitamina D (ANTICO *et al.*, 2012). Segundo Dall'ara *et al.*, (2018), assim como outros hormônios esteroidais, o composto ativo dessa vitamina tem uma forte influência no sistema imunológico, devido a existência do receptor nuclear (VDR), que quando ligado a vitamina, se heterodimeriza com o receptor de retinóico (RXR), esse composto é capaz de se ligar aos elementos de resposta à vitamina D (VDREs), em resposta a essas intervenção ocorre uma modulação celular, em seu crescimento, proliferação, apoptose e outros. O receptor VDR é encontrado nas células T, células B, monócitos, macrófagos, células NK e células dendríticas (CYPRIAN *et al.*, 2019).

O termo utilizado para definir o efeito da vitamina D sob a imunidade inata foi “potencializa”, referindo-se as respostas do sistema nessa interação (SOUZA *et al.*, 2014). Essas respostas, levam



a uma regulação da liberação de citocinas pelas células NK (Natural Killer), como a interleucina 4 (IL-4) e o interferon-gama (IFN-  $\gamma$ ), tal mediação ocorre por meio do receptor VDR, presente nessa célula imunológica. Avaliou-se também uma resposta indutiva da vitamina D em relação células NK, aumentando a sua fagocitose (CYPRIAN *et al.*, 2019). Em monócitos e macrófagos a resposta foi inibida, diminuindo sua diferenciação, assim como a sua atividade celular, resultando em uma ação anti-inflamatória (WILLIS *et al.*, 2017). Contudo, quando em contato com agentes microbianos houve uma otimização de sua atividade, melhorando a sua resposta devido a síntese de peptídeos antimicrobianos, esses efeitos foram mediados pela ligação ao receptor VDR (CYPRIAN *et al.*, 2019).

Em células dendríticas, a vitamina D atua em vários aspectos, diminuindo a sua resposta imunológica significativamente, tais células são caracterizadas por serem APC's (Células Apresentadoras de Antígenos), que atuam veemente em vias de ativação dos linfócitos, maturação celular das células dendríticas e a sua expressão de MHC II, que se torna comprometida, juntamente com a sua capacidade de deslocamento (CYPRIAN *et al.*, 2019). Conseqüentemente, há uma diminuição da resposta de linfócitos T, levando a um aumento da tolerância dessas células em relação ao sistema imunológico, diminuindo a autorreação encontrada em doenças autoimunes (ANTICO *et al.*, 2012; WILLIS *et al.*, 2017). Ainda segundo

Antico *et al.* (2012), a falta de um valor significativo nas concentrações de vitamina D, gera um aumento considerável de células T autorreativas, essa consequência é gerada pela diminuição da regulação desse composto sobre a imunidade adaptativa.

A reação da vitamina D com os VDR, gera uma resposta na ativação das células T (DALL'ARA *et al.*, 2018). Tal reação, ocorre de forma diferente se o paciente possui as concentrações de vitamina D considerados normais, em comparação com os pacientes que tem a sua concentrações consideradas insuficientes. Essas reações ficam evidentes quando se olha o subconjunto dos linfócitos TCD4+, as Tregs (T reguladoras), que por definição tem a função de suprimir a resposta imunológica e aumentar a sua auto-tolerância (CYPRIAN *et al.*, 2019). Analisando as Tregs, é notável a capacidade da vitamina D em regular a sua quantidade celular, pois, envolvem tantos as células em repouso quanto as células em atividade. As citocinas ligadas a atividade das Tregs, foram aumentadas de forma concordante com o aumento da sua ativação (ANTICO *et al.*, 2012). Outro achado enfatizado por Terrier *et al.*, (2012), com relevância clínica, é que células T de memória possuem um aumento no número celular, viabilizando uma proteção imunológica.

Em relação aos efeitos sob os Linfócitos B, Cyprian *et al.*, (2019) revela uma diferença na expressão de VDR em células ativas, alterando sua responsividade na presença da vitamina D. Quando bem expressado, o receptor gera um aumento na produção de imunoglobulinas e na capacidade apoptótica das células B, podendo induzir essa reação naturalmente (ANTICO *et al.*, 2012). Portanto, ocorre uma regulação da quantidade e efetividade de anticorpos IgG e IgM, tornando a vitamina D um modulador de resposta imunológica (CYPRIAN *et al.*, 2019). Em células B, ela atua como um inibidor de proliferação celular, diferenciação em plasmócito e também, negativamente na quantidade de células de memória (DALL'ARA *et al.*, 2018).

A suplementação da Vitamina D em níveis adequados tem capacidade de realizar uma homeostasia nas expressões de citocinas (FAVA E PETRI, 2018). A expressão de citocinas inflamatórias como IL-2, IL-6, IL-17, IFN- $\gamma$ , entre outras, está relacionada a uma atividade agressiva do sistema imunológico em doenças reumáticas (SAMOTJI E REICH, 2019; SOUZA *et al.*, 2014). Com a intervenção dessa vitamina os parâmetros de inflamação nesses pacientes diminuem, alguns mais significativamente do que outros (LIMA *et al.*, 2016). Na figura 2, estão

apresentadas as modificações funcionais em células do sistema imunológico após a intervenção da vitamina D. Os níveis de Interleucinas IL inflamatórias diminuem e as Tregs aumentam sua produção e expressão de IL anti-inflamatórias (CYPRIAN *et al.*, 2019). Os dados descritos possuem valor significativo quando aplicados em pacientes com atividade de doenças reumáticas (WILLIS *et al.*, 2017).

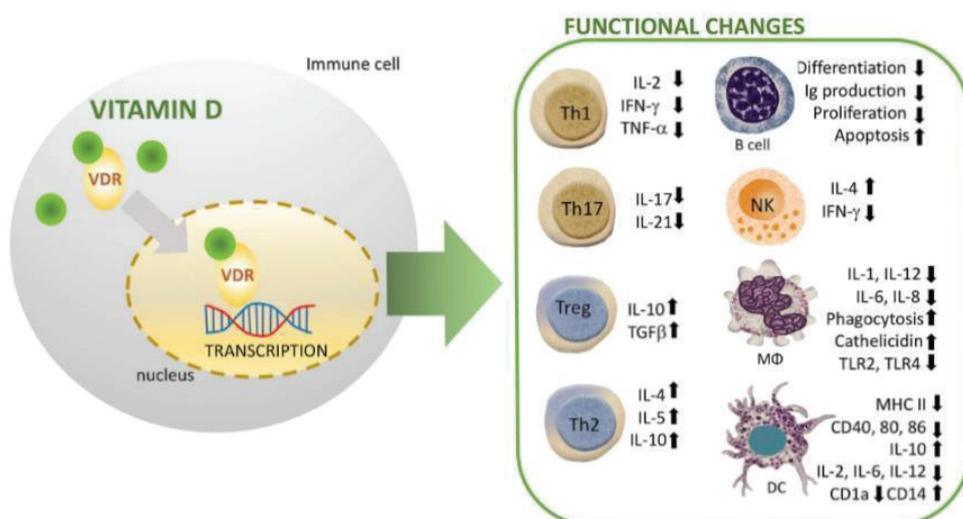


Figura 2: Efeitos imunomoduladores da vitamina D em várias linhagem imunológicas.  
Fonte: CYPRIAN, *et al.*, 2019

A expressão de Th1 e Th17 são padrões encontrados em fenótipos inflamatórios, indicando uma atividade autoimune em pacientes com LES, em compensação, com a expressão voltada ao fenótipo Th2 indica um aumento na tolerância imunológica, diminuição de marcadores sorológicos como o Anti-DNA e um padrão anti-inflamatório (TERRIER *et al.*, 2012). De acordo com Antico *et al.*, (2012), a vitamina D modela a atividade dos linfócitos T, pois diminui a expressão de Th1, que é capaz de produzir IFN- $\gamma$  e IL-2. Reduz também a expressão de Th17, diminuindo citocinas como IL12, IL-6 e IL23 (FAVA E PETRI, 2018). A suplementação da vitamina D também gera um aumento na quantidade de Th2, isso se dá pela sua influência direta nos linfócitos TCD4, e pela sua atividade nas células dendríticas e APC's; como consequência dessa reação, ocorre um aumento nas concentrações das citocinas IL-4, IL-5 e IL-10, mostrando um padrão sorológico pró ao Th2. A combinação entre o Th2 e os Tregs geram uma capacidade de controlar reações de inflamação,



sendo que ambos possuem uma função anti-inflamatória e de equilíbrio do sistema imunológico (DALL'ARA *et al.*, 2018; TERRIER *et al.*, 2012).

Segundo Souza *et al.*, (2014), a IL-6 possui interferência na diferenciação de linfócitos T e B, essa reação, estimula a proliferação de citocinas inflamatórias como a IL-1, TNF- $\alpha$  e a própria IL-6. Sendo uma citocina moduladora do sistema imunológico e atua como promotora da inflamação, é uma mediadora importante para pacientes com LES, estando relacionada a uma atividade imunológica com padrão inflamatório. A interleucina 6 (IL-6), apresentou uma relação inversamente proporcional aos níveis de vitamina D, sendo que pacientes com hipovitaminose D tiveram maiores níveis dessa citocina. Porém, a suplementação de vitamina D não possuiu efeitos diretos na diminuição da concentração da IL-6. Em contraste com esses dados, Willis *et al.*, (2017), conclui que a vitamina D não tem influência sob os níveis da IL-6.

As concentrações altas de Anti-DNA são relacionadas a uma atividade imunológica agressiva no LES (ATTAR E SIDDIQUI, 2013). Segundo Terrier (2012) e seus colaboradores, a suplementação de vitamina D em pacientes lúpicos apresentou uma melhora nos níveis de Anti-DNA. Este marcador sorológico indica não apenas a patologia relacionada mas também pode ser usado como um fator quantitativo para acompanhamento médico da doença (KUHN *et al.*, 2018; TUNNICLIFFE *et al.*, 2015). Essa relação entre vitamina D e esse anticorpo, possui um padrão sorológico inverso, as concentrações são opostas (ATTAR E SIDDIQUI, 2013). Os pacientes que possuem níveis mais altos da vitamina D apresentam níveis sorológicos de Anti-DNA mais baixos, ao passo que, pacientes que possuem níveis baixos dessa vitamina, apresentam a concentração de Anti-DNA aumentada. Tais dados são considerados clinicamente relevantes e confirmam os benefícios da administração dessa vitamina em pacientes lúpicos (LIMA *et al.*, 2016; SOUZA *et al.*, 2014). Em contraste com os dados encontrados, Petri *et al.*, (2013), revela que não houve relação entre os níveis de vitamina D e o Anti-DNA.

Os componentes C3 e C4, possuem efeitos diferentes com a intervenção de vitamina D, sendo que apenas os valores de C4 apresentam alterações positivas (ATTAR E SIDDIQUI, 2013). Entre os achados, foi determinado que pacientes com LES com C3 e C4 baixos, apresentam níveis dessa vitamina também baixos (CYPRIAN *et al.*, 2019). A explicação encontrada por Kuhn *et al.*, (2018), foi de que houve um consumo de C3 e C4 pela ativação da via clássica. Esses achados laboratoriais estão relacionados a um aumento de inflamação, sendo assim C3 e C4 baixos indicam atividade de LES e servem como indicadores sorológico para acompanhamento (TUNNICLIFFE *et al.*, 2015).

### 3.2 A relação da Vitamina D com o LES

De acordo com Di Battista *et al.*, (2018), a hipovitaminose D juntamente com a presença do gene CYP24A1 com a expressão do alelo rs4809959 auxilia para a manifestação de LES. Baseado nisso, é definido um consenso pela conduta médica em receitar Vitamina D aos pacientes com LES



em atividade, porém de maneira que não possa gerar complicações em relação a um aumento significativo na concentração de cálcio, como hipercalcemia (TUNNICLIFFE *et al.*, 2015).

Dentre os gatilhos ambientais, o mais predominante nas literaturas estudadas é a radiação UV-B, que origina moléculas reativas do oxigênio, que possui uma característica de ser instável no organismo (PARKS *et al.*, 2017). Desta forma, tais moléculas contribuem veemente para danos ao material genético de células saudáveis, que corroboram para uma indução do aumento de atividade de apoptose celular (PARKS *et al.*, 2017; SILVA *et al.*, 2013). Este dano se faz um grande fator para o aumento da atividade do LES, uma vez que ocorre uma morte celular desregulada, em que os restos celulares não são digeridos e excretados adequadamente (MISTRY E KAPLAN, 2017). Com a liberação destes no material extracelular, a proliferação e autorreação dos anticorpos próprios (Anti-DNA e Anti-Sm) são estimulados, gerando assim imunocomplexos e estimulação da inflamação pelo sistema imunológico (DI BATTISTA *et al.*, 2018; SILVA *et al.*, 2013). A radiação também contribui para formação da autorreação de células T e conseqüentemente para produção de autoanticorpos pelos linfócitos B (PARKS *et al.*, 2017).

A deficiência de vitamina D em sua forma ativa  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  produz efeitos sinérgicos na atividade do LES, já que pacientes que possuem valores considerados insuficientes, apresentam maior autorreação do sistema imunológico (LIMA *et al.*, 2016). Segundo Attar e Siddiqui (2013), dados revelam que aproximadamente 90% dos pacientes com LES em atividade, apresentam hipovitaminose D na forma de  $25(\text{OH})\text{D}_3$ . Feito uma média em pacientes com a doença em atividade, houve uma concentração diminuída do composto em circulação, em comparação com a média de pacientes que não apresentam o Lúpus em atividade.

Os dados apresentados pelos artigos, sugerem que a exposição de pacientes com LES ao sol e raios UV, sendo essa considerada um fator ambiental, corroboram para a ativação da doença, tornando a fotossensibilidade um fator relevante (CYPRIAN *et al.*, 2019). Nesse contexto, é compreensível a hipovitaminose D em pacientes com LES, levando em consideração que a exigência de não poder se expor à luz solar, esteja sendo aplicada junto com o uso de fotoprotetores (FAVA E PETRI, 2018). Em contraste com os dados apresentados, notou-se uma deficiência na VD também em pessoas consideradas saudáveis, desta forma, essas pessoas apresentam maior probabilidade de desenvolver alguma doença autoimune, devido a relação da vitamina com a regulação imunológica (ANTICO *et al.*, 2012).

Houve ênfase no fato de que pessoas com LES que possuem valores de vitamina D abaixo do valor de referência, apresentam uma atividade da doença considerada mais grave, ou seja, a hipovitaminose D potencializa a agressão (ANTICO *et al.*, 2012). Foi observado também, que durante os períodos de inverno justamente com a hipovitaminose, surge um aumento das crises lúpicas, da mesma forma que o contrário é verdadeiro, pacientes lúpicos com ingestão de vitamina D demonstram efeito benéfico em relação a gravidade da doença (DALL'ARA *et al.*, 2018). Segundo Souza, *et al.*, (2014), alta incidência de nefrite lúpica é associada a uma maior perda dessa vitamina, baseado no fato de que há um comprometimento renal envolvido. Em consequência, a



disponibilidade e a eficácia da conversão da enzima CYP27B1 é prejudicada, uma situação que agrava tal comprometimento renal e sistêmico do paciente com LES (MISTRY E KAPLAN, 2017; TERRIER *et al.*, 2012). Contudo, Souza *et al.*, (2013) não encontrou a mesma relação, concluindo que a suplementação da vitamina D não exerce influência sob a nefrite lúpica.

A incidência do Lúpus no gênero feminino é discrepante em relação ao masculino, sendo que em 10 pacientes com LES, apenas 1 é do sexo masculino (SILVA *et al.*, 2013). Dentre os fatores que influenciam esses dados estão os hormônios, pois a sua atividade em mulheres inicia-se na grande maioria, na idade reprodutiva (SOUZA *et al.*, 2014). O hormônio estrógeno juntamente com a prolactina, tem funções no sistema imunológico, intervindo no processo maturativo de células B, sendo considerado um estimulador da imunidade. Um dado relevante, que nos auxilia na compreensão dos efeitos desse hormônio, é o fato de que homens com LES apresentam valores significativamente maiores de estrógeno (DALL'ARA *et al.*, 2018). Ainda, segundo Dall'ara *et al.*, (2018), a vitamina D atua diminuindo a expressão de aromatase, que por sua vez tem relação com a síntese de estrógeno, sendo assim, ocorre uma regulação desse hormônio de forma indireta pela vitamina D, que auxilia na patologia do LES.

Sintomas cardiovasculares são predominantes em pacientes lúpicos, sendo que a maior incidência de mortalidade está relacionada a problemas cardiovasculares nesses pacientes (FAVA E PETRI, 2018). A hipovitaminose D tem mostrado ser um agravante de problemas cardiovasculares, a sua atividade sobre o endotélio apresenta grande influência, considerando que a vitamina D em níveis baixos piora a rigidez aórtica (PETRI *et al.*, 2013). A suplementação apresentou uma atividade mais eficaz de células angiogênicas mieloides, aumentando a restauração de vasos e do endotélio, além de que, o tecido apresentou uma melhora em sua flexibilidade, com o aumento da capacidade do endotélio em realizar uma dilatação maior (DALL'ARA *et al.*, 2018). Níveis baixos desse composto estão relacionados a um aumento acelerado de aterosclerose, mas com uma ingestão da vitamina D a atividade de neutrófilos é diminuída (DALL'ARA *et al.*, 2018; KAMEN E OATES, 2016).

Ainda, segundo Dall'ara (2018) e seus colaboradores, a função cognitiva de pacientes com suplementação de vitamina D, teve aumento devido ao receptor VDR encontrado em neurônios e a sua capacidade de atravessar a membrana hematoencefálica. O SNC apresenta um circuito próprio para síntese dessa vitamina, o que reforça sua importância para esse mecanismo, a vitamina produzida na região cefálica é denominada de neuroesteróide. A conversão de 25(OH)D<sub>3</sub> para sua forma ativa, ocorre de forma individual nesse sistema, tornando a deficiência de 25(OH)D<sub>3</sub> mais impactante quando se trata do SNC. A suplementação desse composto apresenta uma melhora nas funções cognitivas, essa relação não se faz presente apenas em pacientes com LES, contudo, a sintomatologia de fadiga, que é uma das queixas comuns nesses pacientes, possui uma forte relação com o desempenho cognitivo (LIMA *et al.*, 2016).

A osteopenia e a osteoporose apresentam uma relação com a atividade do LES, sendo que um paciente lúpico apresenta uma chance maior de se fraturar (DI BATTISTA *et al.*, 2018). Em meio a essa clínica, uma hipovitaminose D pode gerar efeitos hipocalcêmicos, um fator agravante

para esses problemas ósseos (TUNNICLIFFE *et al.*, 2015). Nesse sentido, Dall'ara *et al.*, (2018) explica que a suplementação de vitamina D é associada a um aumento de cálcio e fósforo, essa função sendo a mais conhecida e mais atribuída a essa vitamina, não gera grandes especulações com seus resultados; contudo, a suplementação preventiva de osteopenia para pacientes jovens, e regulatória para osteoporose em pacientes idosos, é uma terapia atual e com bons resultados.

A artrite reumatoide (AR) é um dos sintomas mais comuns em pacientes com LES, podendo levar a sérias complicações, deformidades e a uma baixa tolerância da movimentação das articulações envolvidas (DI BATTISTA *et al.*, 2018). A hipovitaminose D tem relação com essa clínica, sendo que pacientes que possuem vitamina D baixa, tem uma predisposição maior a desenvolver eventos de artralgia (LIMA *et al.*, 2016). A suplementação da vitamina D melhora essa clínica, pois com a diminuição da inflamação e dos componentes pró-inflamatórios gera um controle da lesão articular (CYPRIAN *et al.*, 2019).

O uso de glicocorticóides apresenta um efeito negativo no catabolismo de  $25(\text{OH})\text{D}_3$  e  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , acelerando a atividade das enzimas hidroxilases e piorando significativamente a absorção pelo intestino (DALL'ARA *et al.*, 2018). De acordo com Tunnicliffe *et al.*, (2015) associação do uso de glicocorticóides com o LES é um tratamento convencional amplamente usado, sendo ele um medicamento essencial para o controle do Lúpus, contudo, a terapia deve ser complementada com vitamina D e cálcio.

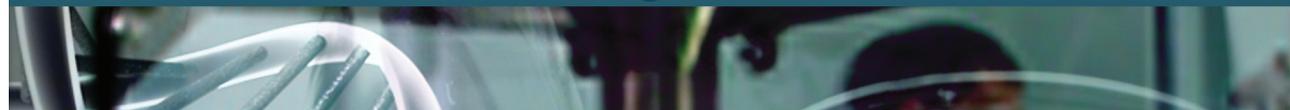
## Conclusão

O LES é uma doença mediada pela desregulação do sistema imunológico, fato evidenciado pelas alterações sorológicas com padrão inflamatório. A vitamina D tem efeitos promissores na regulação das células imunológicas, isso se deve a sua função imunomoduladora que afeta várias linhagens, o que gera efeitos positivos quando aplicada em pacientes com LES.

Contudo, apesar de seus efeitos benéficos, ainda se fazem necessários mais estudos randomizados para validar esses achados, sendo assim, definindo a quantidade de vitamina D necessária para mudar o rumo do LES e o quão impactante é a sua deficiência em uma piora clínica. É necessário ainda, uma pesquisa que aborde uma dosagem sorológica maior do que as usadas como valor de referência, que não gere consequências como hipercalcemia, calcificação visceral, entre outros. Conclui-se, então, que há uma capacidade da vitamina D como terapia complementar para pacientes lúpicos, desde que seja definido uma dosagem para gerar uma função profilática e terapêutica.

## Referências

ANTICO, A.; TAMPOIA, M.; TOZZOLI, R.; BIZARRO, N. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. *Autoimmunity Reviews*, Países Baixos, v.12, n.2, p.127-136, dez. 2012.



ATTAR, S. M.; SIDDIQUI, A. M. Vitamin D Deficiency in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Oman Medical Journal*, Omã, v.28, n.1, p.42-47, jan. 2013.

CYPRIAN, F.; LEFKOU, E.; VAROUDI, K; GIRARDI, G. Immunomodulatory Effects of Vitamin D in Pregnancy and Beyond. *Frontiers in Immunology*, Estados Unidos, v.10, n.2739, p.1-17, nov. 2019.

DALL'ARA, F.; CUTOLO, M.; ANDREOLI, L.; TINCANI, A.; PAOLINO, S. Vitamin D and systemic lupus erythematosus: a review of immunological and clinical aspects. *Clinical and Experimental Rheumatology*, Itália, v.36, n.1, p.153-162, nov. 2018.

DI BATTISTA, M. *et al.* One year in review 2018: systemic lupus erythematosus. *Clinical and Experimental Rheumatology*, Itália, v.36, n.5, p.763-777, set-out. 2018.

FAVA, A.; PETRI, M. Systemic Lupus Erythematosus: Diagnosis and Clinical Management. *Journal of Autoimmunity*, Países Baixos, v.96, n.1, p.1-13, jan. 2019.

KAMEN, D. L.; OATES, J. A pilot randomized, controlled trial of vitamin D repletion to determine if endothelial function improves in patients with systemic lupus erythematosus. *The American Journal of the Medical Sciences*, Estados Unidos, v.350, n.4, p.302-307, out. 2015.

KUHN, A.; BONSMANN, G.; ANDERS, H.; HERZER, P.; TENBROCK, K.; SCHNEIDER, M. The Diagnosis and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. *Deutsches Ärzteblatt International*, Alemanha, v.112, n.25, p.423-432, jun. 2015.

LIMA, G. L.; PAUPITZ, J.; AIKAWA, N.E.; TAKAYAMA, L.; BONFA, E.; PEREIRA, R.M.R. Vitamin D Supplementation in Adolescents and Young Adults With Juvenile Systemic Lupus Erythematosus for Improvement in Disease Activity and Fatigue Scores: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Care and Research*, Estados Unidos, v.68, n.1, p.91-98, jan. 2016.

MISTRY, P.; KAPLAN, M. J. Cell death in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clinical Immunology*, Países Baixos, v.185, n.1, p.59-73, dez. 2017.

PARKS, C. G.; SANTOS, A.S.E.; BARBHAIYA, M.; COSTENBANDER, K.H. Understanding the role of environmental factors in the development of Systemic Lupus Erythematosus. *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology*, Reino Unido, v.31, n.3, p.306-320, jun. 2017.

PETRI, M.; BELLO, K.J.; FANG, H.; MAGDER, L.S. Vitamin D in SLE: Modest Association with Disease Activity and Urine Protein/Creatinine Ratio. *Arthritis & Rheumatology*, Estados Unidos, v.65, n.7, p.1865-1871, jul. 2017.

SAMOTIJ, D.; REICH, A. Biologics in the Treatment of Lupus Erythematosus: A Critical Literature Review. *BioMed Research International*, Reino Unido, v.2019, n.8142368, p.1-17, jul. 2019.

SILVA, E. C. S.; SENA, Q. M. S.; CAVALCANTI, Y. V. N. Mecanismos Imunológicos do Lúpus Eritematoso Sistêmico. *XIII Jornada de Ensino, Pesquisa e Extensão-Jepex UFRPE*, Recife, v.9, n.1, p.1-3, dez. 2013.

SOUZA, V. A. *et al.* Associação de hipovitaminose D com Lúpus Eritematoso Sistêmico e inflamação. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, São Paulo, v.36, n.4, p.430-436, out./dez. 2014.

STOJAN, G.; PETRI, M. Epidemiology of Systemic Lupus Erythematosus: an update. *Current Opinion in Rheumatology*, Estados Unidos, v.30, n.2, p.144-150, mar. 2018.

TERRIER, B. *et al.* Restoration of regulatory and effector T cell balance and B cell homeostasis in systemic lupus erythematosus patients through vitamin D supplementation. *Arthritis Research & Therapy*, Reino Unido, v.14, n.5, p.R221, out. 2012.

TUNNICLIFFE, D. J.; SINGH-GREWAL, D.; KIM, S.; CRAIG, J.C.; TONG, A. Diagnosis, Monitoring, and Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. *Arthritis Care & Research*, v.67, n.10, p.1440-1452, out. 2015.



VASQUEZ-CANIZARES, N.; WAHEZI, D.; PUTTERMAN, C. Diagnostic and prognostic tests in systemic lupus erythematosus. *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology*, Reino Unido, v.31, n.3, p.351-363, jun. 2017.

WILLIS, R. *et al.* Clinical Associations of Proinflammatory Cytokines, Oxidative Biomarkers and Vitamin D Levels in Systemic Lupus Erythematosus. *Lupus*, Estados Unidos, v.26, n.14, p.1517-1527, dez. 2017.

## Agradecimentos

Agradeço aos meus pais, Danieli e Juan por acreditarem em mim, pela dedicação em proporcionar a minha educação e por iluminarem o meu caminho, amo vocês.

Ao meu namorado, Gabriel pelo incentivo e ajuda em aprender matérias que eu achei que não seria capaz e por caminhar comigo mesmo em dias de tempestade.

A minha orientadora, Dra. Juliana Scharen, por sua dedicação em me ensinar e por me estimular a aprender, obrigado por me orientar nessa caminhada da minha vida.

Aos professores e colegas do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná, tive o privilégio de aprender com cada um durante a graduação.

Segundo os pensamentos de Lewis Carroll, “Caminhar é fácil, difícil é escolher o caminho”. Obrigada a todos por me ajudarem a escolher o meu.