

O reumatologista revisita:

A vitamina D na artrite reumatoide e no lúpus eritematoso sistêmico

INTRODUÇÃO

O papel da vitamina D no metabolismo do cálcio e seu uso na prevenção e tratamento da osteoporose e osteomalácia são assuntos bem estabelecidos. Entretanto, a interação da vitamina D com o sistema imune vem sendo alvo de um número crescente de estudos nos últimos anos. Em modelos animais experimentais a adição de 1,25(OH)₂ vitamina D₃ parece impedir o desenvolvimento de autoimunidade, porém estes efeitos ainda não foram comprovados em humanos⁽¹⁾. Estudos atuais têm relacionado a deficiência de vitamina D com várias doenças autoimunes, incluindo *diabetes mellitus* insulino-dependente (DMID), esclerose múltipla (EM), doença inflamatória intestinal (DII), lúpus eritematoso sistêmico (LES) e artrite reumatoide (AR)⁽¹⁻⁴⁾. Diante dessas associações, sugere-se que a vitamina D seja um fator ambiental importante no desenvolvimento das doenças autoimunes⁽⁵⁾.

A vitamina D parece interagir com o sistema imune através de sua ação sobre a regulação e diferenciação de células como linfócitos, macrófagos e células natural killer (NK), além de interferir na produção de citocinas *in vivo* e *in vitro*. Entre os efeitos imunomoduladores demonstrados destacam-se: diminuição da produção de interleucina-2 (IL-2), do interferon-gama (INF γ) e do fator de necrose tumoral (TNF); inibição da expressão de IL-6 e inibição da secreção e produção de autoanticorpos pelos linfócitos B^(6,7).

FISIOLOGIA DA VITAMINA D

A vitamina D é um hormônio esteroide, cuja principal função consiste na regulação da homeostase do cálcio, formação e reabsorção óssea, além da interação com as paratireoides, rins e intestinos⁽⁸⁾.

A principal fonte da vitamina D é representada pela formação endógena nos tecidos cutâneos após a exposição à radiação ultravioleta B^(8,9). A maioria dos huma-

Andréa Tavares Dantas

Médica residente (R2) do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

Ângela Luzia Branco Pinto Duarte

Professora titular e chefe do Serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da UFPE.

Cláudia Diniz Lopes Marques

Médica doutora em Saúde Pública pela Fiocruz-CpqAm. Tutora da Escola Pernambucana de Medicina - FBV/IMIP e reumatologista do IMIP - PE.

nos depende de uma adequada exposição ao sol para satisfazer suas necessidades diárias⁽¹⁰⁾. Uma fonte alternativa e menos eficaz de vitamina D é a dieta, que assume um papel de maior importância em idosos, pessoas institucionalizadas e habitantes de climas temperados. A principal fonte dietética de vitamina D são os produtos com suplementação; destacam-se ainda gema de ovo e óleos de peixes. Produtos de origem animal são fontes de vitamina D₃, enquanto produtos de origem vegetal fornecem vitamina D₂⁽⁹⁾.

Quando exposto à radiação ultravioleta, o precursor cutâneo da vitamina D, o 7-de-hidrocolesterol, sofre uma clivagem fotoquímica originando a pré-vitamina D₃. Essa molécula termolábil, num período de 48 horas, sofre um rearranjo molecular dependente da temperatura, o que resulta na formação da vitamina D₃ (coleciferol). A pré-vitamina D₃ também pode sofrer um processo de isomerização originando produtos biologicamente inativos (luminosterol e taquisterol) e esse mecanismo é importante para evitar uma superprodução de vitamina D após períodos de prolongada exposição ao sol. O grau de pigmentação da pele é outro fator limitante para a produção de vitamina D⁽⁹⁾.

No sangue a vitamina D circula acoplada principalmente a uma proteína ligadora de vitamina D, embora uma pequena fração esteja ligada à albumina⁽⁹⁾. No fígado sofre uma hidroxilação, mediada por uma enzima ci-

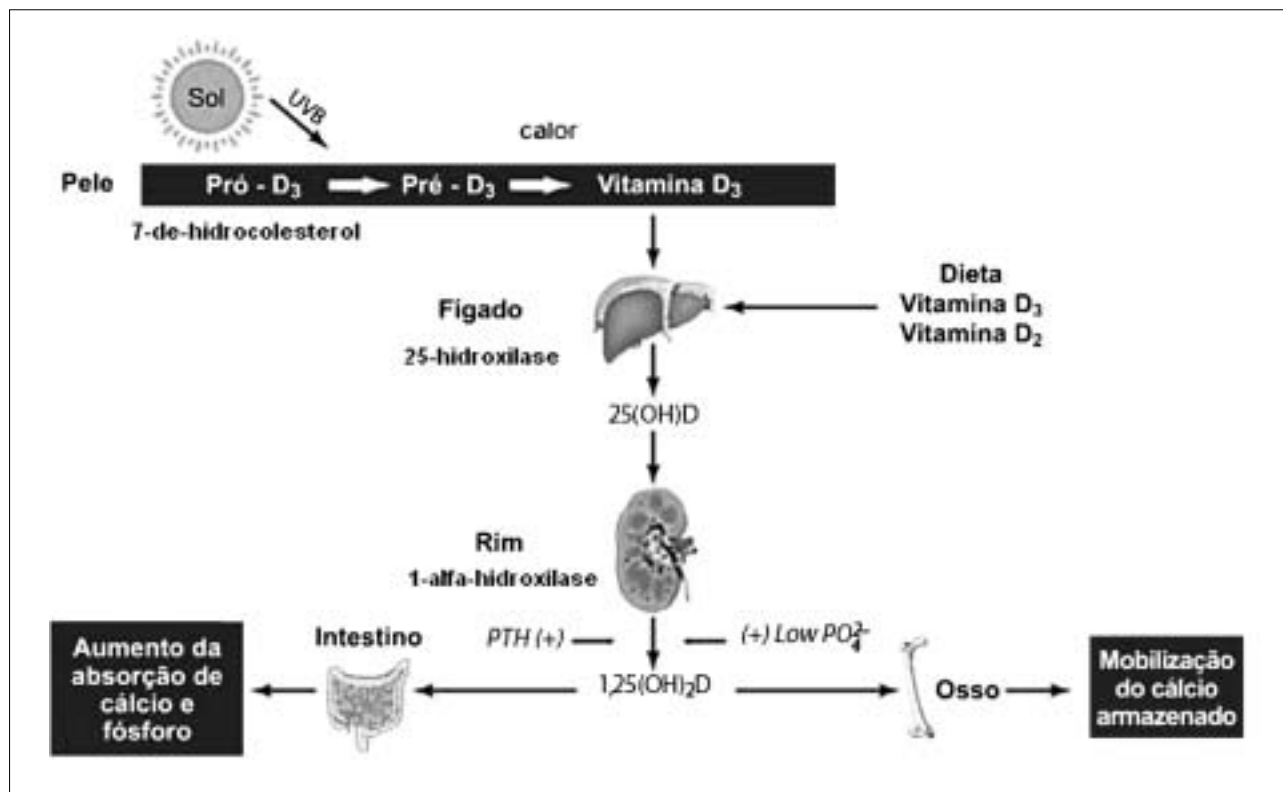


Figura 1 - Metabolismo da vitamina D. Adaptado de http://www.fosamaxd.com.br/secure/about/vitamin_d_calcium_absorption/vitamin_d_production/vitamin_d_production.html

tocromo P450-like, e é convertida em 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] que representa a forma circulante em maior quantidade, porém biologicamente inerte^(8,9). A etapa de hidroxilação hepática é pobremente regulada, de forma que os níveis sanguíneos de 25(OH)D refletem a quantidade de vitamina D que entra na circulação, sendo proporcionais à quantidade de vitamina D produzida na pele e ingerida^(9,11).

A etapa final da produção do hormônio é a hidroxilação adicional que acontece nas células do túbulo contorcido proximal no rim, originando a 1,25 di-hidroxivitamina D - 1,25(OH)₂D₃, sua forma biologicamente ativa (Figura 1)^(8,9).

Reconhece-se atualmente a existência de hidroxilação extrarrenal da vitamina D, originando a vitamina que agiria de maneira autócrina/parácrina, com funções de inibição da proliferação celular, promoção da diferenciação celular e regulação imune. A regulação da atividade da 1-hidroxilase renal é dependente da ingestão de cálcio e fosfato, dos níveis circulantes dos metabólitos da 1,25(OH)₂D₃ e do PTH. Por outro lado, a regulação da hidroxilase extrarrenal é determinada por fatores locais, como a produção de citocinas e fatores de crescimento,

e pelos níveis de 25(OH)D, tornando essa via mais sensível à deficiência de vitamina D⁽¹¹⁾ (Figura 2).

A vitamina D exerce suas funções biológicas através de sua ligação a receptores nucleares (receptores para vitamina D – RVD), que regulam a transcrição do DNA em RNA, semelhante aos receptores para esteroides, hormônios tireoideanos e retinoides^(9,12). Esses receptores são expressos por vários tipos de células, incluindo epitélio do intestino delgado, epitélio tubular renal, osteoblastos, osteoclastos, células hematopoiéticas, linfócitos, células epidérmicas, células pancreáticas, miócitos e neurônios⁽¹²⁾.

A principal função da vitamina D consiste no aumento da absorção intestinal de cálcio, participando da estimulação do transporte ativo do cálcio nos enterócitos^(9,12,13). Também atua na mobilização do cálcio a partir do osso, na presença do paratormônio (PTH), e aumenta a reabsorção renal de cálcio no túbulo distal⁽¹⁴⁾. Seu papel na absorção do fosfato ainda não está bem estabelecido, mas observa-se um aumento do fluxo desse íon pelo epitélio intestinal mediado pela vitamina D⁽¹³⁾. Essas ações resultam na elevação dos níveis séricos de cálcio e fósforo, originando um ambiente de supersaturação, o qual é necessário para promover a mineralização do osso⁽¹⁴⁾.

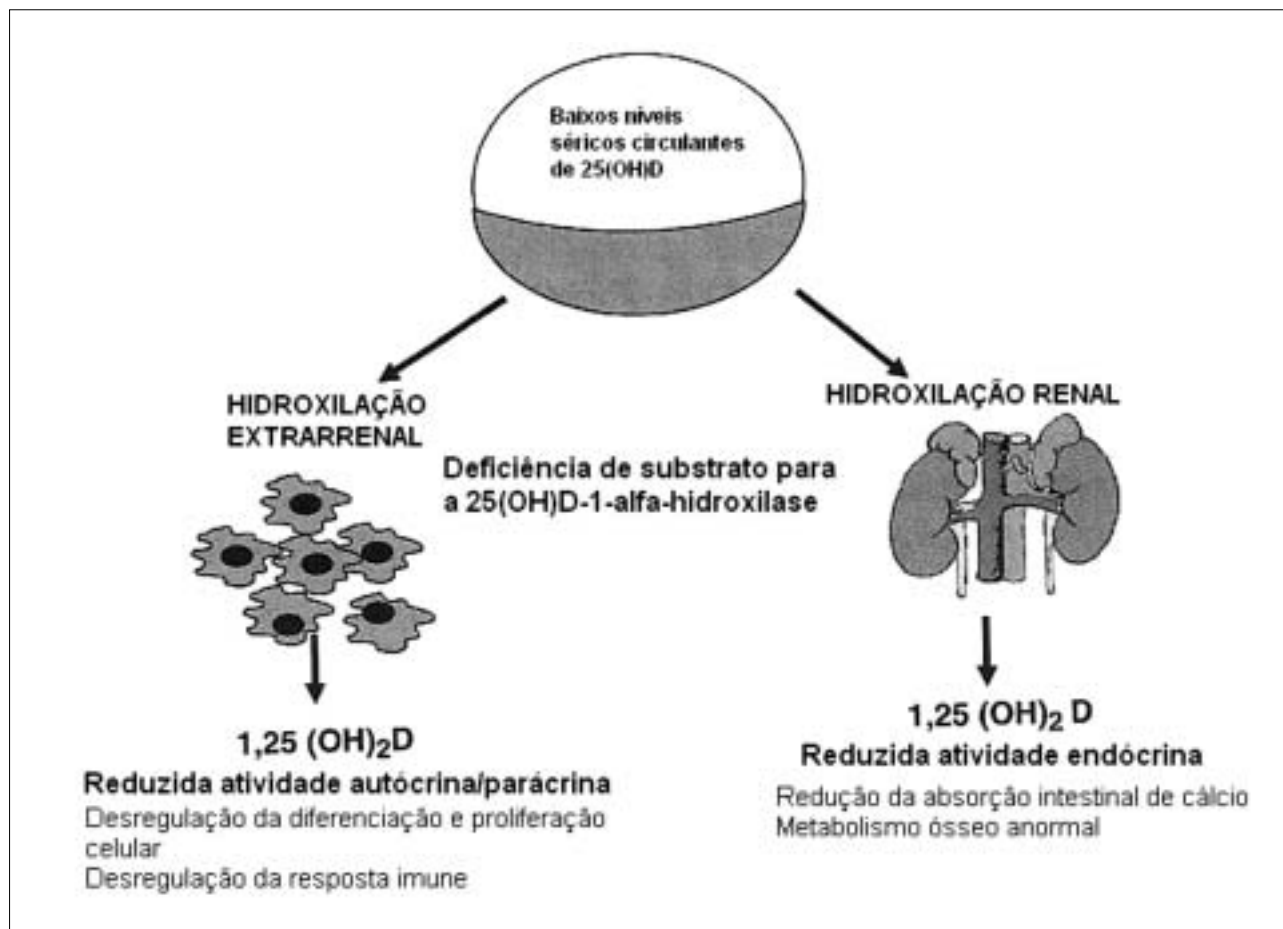


Figura 2 - Produção renal e extrarrenal de vitamina D. Adaptado de Leventis P, Patel S. Clinical aspects of vitamin D in the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2008; 47:1617-21.

Outras ações da vitamina D que regula positivamente a formação de osso incluem^(9,12):

- Inibição da síntese de colágeno tipo 1;
- Indução da síntese de osteocalcina;
- Promoção da diferenciação, *in vitro*, de precursores celulares monócitos e macrófagos em osteoclastos;
- Estimulação da produção de RANK ligante por osteoblastos, levando a um aumento da reabsorção óssea mediada por osteoclastos.

Mais recentemente, têm sido evidenciadas as ações não calcêmicas da vitamina D, mediadas pelo RVD, como proliferação, diferenciação celular e imunomodulação. O RVD é amplamente expresso na maioria das células imunes, incluindo monócitos, macrófagos, células dendríticas, células NK, linfócitos T e B⁽¹⁵⁾. No entanto, sua maior concentração está nas células imunes imaturas no timo e nos linfócitos CD8 maduros, independente de seu estado de ativação^(8,14). Os linfócitos CD4 e macrófagos contêm quantidades menores, porém também significantes de RVD⁽¹⁴⁾.

Além disso, tem sido demonstrado que macrófagos e células dendríticas maduras apresentam a enzima necessária para produzir a forma biologicamente ativa da vitamina D⁽¹⁶⁾. A vitamina D serve, portanto, como um importante modificador da transcrição gênica mesmo em tecidos que não estão envolvidos diretamente na homeostase do cálcio, regulando a síntese de RNA mensageiro^(8,12).

AÇÃO DA VITAMINA D SOBRE O SISTEMA IMUNE

Baseado na produção ectópica de vitamina D em doenças granulomatosas, na presença de RVD em tecidos não relacionados à fisiologia óssea e na maior predisposição a infecções em indivíduos deficientes em vitamina D, tem sido cada vez melhor caracterizada a interação da vitamina D com o sistema imune⁽¹⁷⁾. Ainda, estudos epidemiológicos mostram que a deficiência de vitamina D poderia estar associada a risco aumentado de neoplasia de cólon e próstata^(10,17).

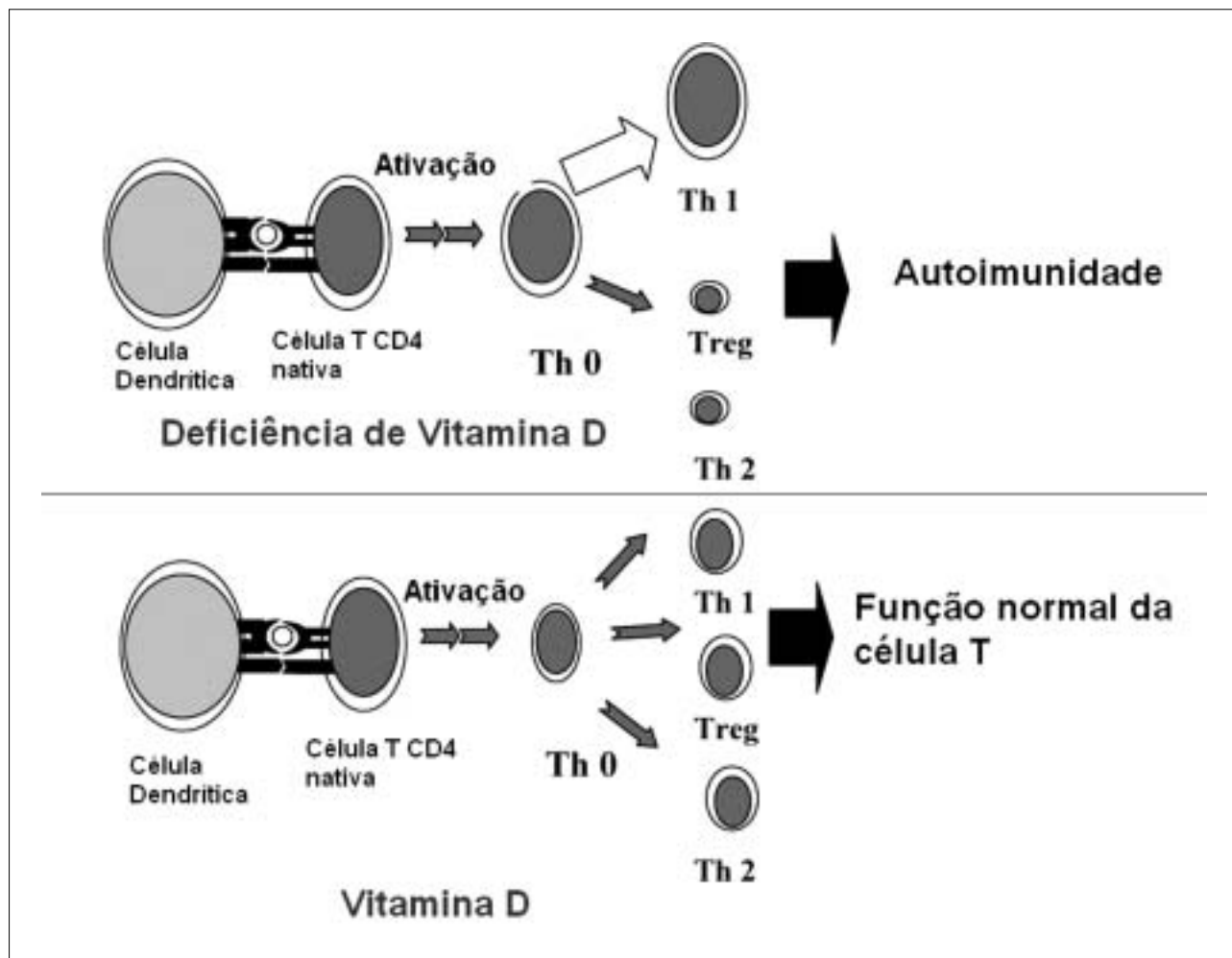


Figura 3 - Modelo para os efeitos da vitamina D sobre o desenvolvimento e função de células T. A vitamina D promove inibição de células Th1 e indução de outras subpopulações de células CD4+, incluindo células T regulatórias (Treg) e Th2. *Adaptado de Cantorna MT, Mahon B. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. Exp Bio Med (Maywood) 2004; 229 (11):1136-42.*

Vários mecanismos têm sido propostos para explicar essa participação da vitamina D; dentre eles destacam-se (Figura 3):

- Regulação da diferenciação e ativação de linfócitos CD4, células envolvidas no desenvolvimento de processos autoimunes^(5,12);
- Inibição, *in vitro*, da diferenciação de monócitos em células dendríticas (células apresentadoras de antígenos), interferindo na estimulação de células T^(8,12);
- Efeito, *in vivo*, imunossupressor direto sobre as células dendríticas^(8,11,12,17);
- Inibição da produção de IL-12 e estimulação de IL-10 pelas células dendríticas maduras. A IL-12 promove o desenvolvimento de células Th1, ao passo que a IL-10 estimula a resposta Th2. Dessa forma, a vitamina D regula indiretamente a atividade autoimune das

células CD4 através de sua ação sobre as células dendríticas⁽⁵⁾;

- Diminuição da produção de citocinas a partir de células Th1, como interferon- γ , IL-2 e TNF- α . Essas citocinas são características da resposta imune Th1 e estão associadas com a progressão da AR, EM, DMID e DII^(5,8,11,12,17);
- Estimulação da função de células *helper* Th2, levando a um aumento na produção de IL-4^(5,8,12,17). Essa ação ainda não está bem definida, uma vez que outro estudo mostrou inibição da IL-4⁽¹⁸⁾;
- Aumento do número e função das células T regulatórias (Treg), cujo principal papel parece ser a manutenção da autotolerância. Na ausência de vitamina D, ocorre diminuição de células Treg, as quais previnem a ativação de células T periféricas autorreativas. Isso

contribuiria para o desenvolvimento de doenças autoimunes como LES, AR, DMID e EM^(5,12);

- Aumento dos níveis de fosfatase ácida, substância produzida a partir de macrófagos e que tem função bactericida^(8,12);
- Intensificação da atividade antimicrobiana, mediada por peptídeos endógenos (catelicidina e defensina), em monócitos, neutrófilos e outras linhagens celulares⁽¹²⁾. Por exemplo, a vitamina D permite a erradicação do *Mycobacterium tuberculosis* por macrófagos humanos através da indução do sistema imune inato, levando à produção de catelicidina⁽¹⁶⁾;
- Inibição da proliferação de linfócitos B e da produção de imunoglobulinas. Além disso, a diferenciação dessas células parece ser interrompida quando há exposição *in vitro* à vitamina D^(8,16,17). As ações sobre os linfócitos B parecem ser menos importantes, uma vez que essas células não apresentam quantidades apreciáveis de RVD⁽¹⁴⁾;
- Estimulação, *in vitro*, da fagocitose e da capacidade bactericida dos macrófagos inibe a capacidade apresentadora de antígenos dessas células e células dendríticas, através da diminuição da expressão de moléculas MHC II na superfície celular⁽⁸⁾.

VITAMINA D E DOENÇAS AUTOIMUNES

Estudos clínicos e experimentais têm fornecido evidências de que a vitamina D é um importante fator ambiental envolvido na patogênese de algumas doenças autoimunes. Alguns têm mostrado uma relação entre a deficiência de vitamina D e a prevalência de algumas doenças autoimunes, como DMID, EM, AR, LES e DII^(5,12). Esses pacientes também expressam uma maior frequência de polimorfismos genéticos para genes reguladores da vitamina D⁽⁵⁾.

Sugere-se que a vitamina D e seus análogos não só previnam o desenvolvimento de doenças autoimunes, como também poderiam ser utilizados no tratamento destas⁽¹²⁾. A suplementação de vitamina D tem-se mostrado terapeuticamente efetiva em vários modelos animais experimentais, como encefalomielite alérgica, artrite induzida por colágeno, diabetes mellitus tipo 1, doença inflamatória intestinal, tireoidite autoimune e lúpus eritematoso sistêmico⁽⁸⁾.

Além desses aspectos, pacientes com doenças autoimunes pré-existentes têm uma maior propensão à deficiência de vitamina D e isso pode ser explicado por vários fatores: menor capacidade física e exposição ao sol, bem como efeito colateral de medicamentos usados no tratamento⁽¹²⁾.

ARTRITE REUMATOIDE

Nos últimos anos a participação da vitamina D na patogênese, atividade e tratamento da AR tem sido aventada com base nos resultados e observações de estudos clínicos e experimentais, destacando-se os seguintes aspectos:

- A artrite reumatoide é uma doença imunomediada, cuja fisiopatologia envolve participação importante de células Th1⁽¹²⁾;
- No líquido sinovial na AR, tem sido detectada 1,25(OH)₂D₃ e o RVD tem sido demonstrado em macrófagos, condrócitos e sinoviócitos⁽¹⁵⁾;
- Maior proporção de pacientes com AR com fator reumatoide positivo, em comparação ao grupo-controle, demonstrou linfócitos apresentando receptores para a vitamina D⁽¹⁹⁾;
- Deficiência de vitamina D tem sido demonstrada nos pacientes com AR. Dados epidemiológicos indicam que mais de 60% dos pacientes com AR têm níveis de 25(OH)D menores que 50 mmol/l e 16% têm níveis compatíveis com deficiência de vitamina D (< 12,5 mmol/l)⁽²⁰⁾;
- O modelo de artrite induzida por colágeno é o modelo mais comumente usado nos estudos de AR. Imunização de ratos com colágeno tipo II induz o aparecimento de artrite e isso pode ser prevenido pela suplementação dietética ou administração oral de vitamina D^(1,21,22). Cantorna⁽¹⁾ et al. também mostraram que o tratamento com vitamina D numa fase precoce preveniu a progressão da artrite induzida por colágeno;
- A relação entre polimorfismos do gene do RVD e o início e atividade da artrite reumatoide foi demonstrada em um estudo, no qual pacientes com genótipos BB ou Bb para RVD tiveram maiores valores no HAQ e VSH, do uso cumulativo de corticosteroide e do número de DMARDs em comparação com pacientes com o genótipo bb⁽²³⁾;
- Um estudo com 29.368 mulheres mostrou que ingestão regular de vitamina D foi inversamente associada ao risco de desenvolvimento da AR⁽²⁴⁾. Um outro estudo com 79 doadores de sangue não mostrou diferenças entre os níveis basais de vitamina D nos pacientes que posteriormente desenvolveram AR em comparação com controles⁽²⁵⁾;
- A suplementação com altas doses de alfacalcidol oral (vitamina D sintética), em um estudo aberto com 19 pacientes com AR em uso de DMARDs convencionais, mostrou a redução da gravidade dos sintomas de AR em 89% dos pacientes⁽²⁶⁾. A associação inver-

sa entre atividade da doença e concentração dos metabólitos de vitamina D em pacientes com poliartrite precoce foi relatada em outro estudo⁽²⁷⁾;

- Cutolo⁽²⁸⁾ et al. analisaram os níveis séricos de 25OHD nos pacientes com AR no Norte (Estônia) e no Sul (Itália) da Europa durante o verão e o inverno, correlacionando-os com atividade da doença, medida através do DAS28. Os níveis de vitamina D foram inversamente proporcionais ao DAS28 em pacientes italianos no verão e pacientes estonianos no inverno.

LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Um número recente de estudos tem salientado a associação entre LES e vitamina D; algumas evidências merecem destaque:

O LES é uma doença autoimune sistêmica dependente de células T e mediada por autoanticorpos⁽¹²⁾;

- Vários autores têm demonstrado uma maior prevalência de deficiência de vitamina D nos pacientes com LES em comparação com indivíduos com outros tipos de doenças reumatológicas ou controles⁽²⁹⁻³⁶⁾;
- Um estudo transversal realizado por Muller⁽³²⁾ et al. evidenciaram-se níveis significativamente menores de vitamina D em pacientes lúpicos (média 13 ng/ml) em comparação com pacientes com AR (média 24 ng/ml), osteoartrite (média 32 ng/ml) e indivíduos-controle (média 27 ng/ml);
- Huisman⁽³³⁾ et al. mostraram que 50% dos pacientes com LES eram deficientes de vitamina D (*cut off* < 50 nmol/l ou 20 ng/ml). Entretanto, comparando esses pacientes com indivíduos fibromiálgicos não houve diferenças entre os grupos com relação aos níveis de 25(OH)D, 1,25(OH)₂D₃ e PTH;
- Em um estudo com 123 pacientes com diagnóstico de LES, os níveis de vitamina D foram significativamente menores que nos indivíduos saudáveis. Nesse estudo, os níveis de vitamina D foram menores em pacientes afro-americanos em comparação com os caucasianos. Níveis críticos de vitamina D foram encontrados em pacientes com envolvimento renal e lesões cutâneas fotossensíveis. Essa diferença entre as raças provavelmente se relaciona à capacidade diminuída de conversão do 7-de-hidrocolesterol em peles pigmentadas⁽³⁶⁾;
- Thudj⁽³⁷⁾ et al. evidenciaram que medidas de qualidade de vida eram piores em pacientes com lúpus provável ou estabelecido e deficiência de vitamina D;
- Vários estudos também têm documentado uma associação entre baixos níveis de vitamina D e maior

atividade da doença, avaliada através do SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) e ECLAM (*European Consensus Lupus Activity Measurement*)^(38,39);

- Em modelos experimentais com ratos MRL/1pr, a administração de vitamina D inibiu o aparecimento de lesões dermatológicas⁽⁴⁰⁾. O resultado sobre a proteinúria é controverso: enquanto dois estudos mostraram diminuição do grau de proteinúria e uma tendência à diminuição dos títulos de anti-DNA^(14,41), o mesmo resultado não foi observado no estudo de Lemire⁽⁶⁾ et al.

MENSURAÇÃO SÉRICA DA VITAMINA D

Para quantificar se existem níveis adequados de vitamina D, deve ser dosada a concentração de 25(OH)D, que representa sua forma circulante em maior quantidade, com meia-vida de cerca de duas semanas.

Embora a forma ativa da vitamina D seja a 1,25OH₂D₃, esta não deve ser utilizada para avaliar a concentração da vitamina D, uma vez que sua meia-vida é de apenas 4 horas e sua concentração é 1000 vezes menor do que a de 25(OH)D. Além disso, no caso de deficiência de vitamina D, existe um aumento compensatório na secreção do PTH, o que estimula o rim a produzir mais a 1,25OH₂D₃. Desse modo, quando ocorre deficiência de vitamina D e queda dos níveis de 25(OH)D, as concentrações de a 1,25OH₂D₃ se mantêm dentro dos níveis normais e em alguns casos, até mesmo, mais elevadas.

Não existe consenso sobre a concentração sérica ideal de vitamina D. A maioria dos especialistas concorda que o nível de vitamina D deva ser mantido numa faixa que não induza aumento dos níveis de PTH^(10,11). Os valores normais nos diversos ensaios comerciais existentes variam de 25-37.5 nmol/L (10 - 15 ng/mL) a 137.5 - 162.5 nmol/L (55 - 65 ng/mL)⁽⁴²⁾. Usando a elevação do PTH como biomarcador refletindo baixos níveis fisiológicos de vitamina D, estudos mais recentes indicam que a deficiência deve ser definida como concentrações séricas menores que 80 nmol/l (32 ng/ml)⁽¹⁶⁾.

O nível ideal de vitamina D necessário para garantir o bom funcionamento do sistema imune ainda não está definido. Provavelmente, esse valor deve ser diferente daquele necessário para prevenir a deficiência de vitamina D ou manter a homeostase do cálcio⁽⁵⁾.

CONCLUSÕES

Os níveis necessários de vitamina D para a homeostase imunológica ainda não são conhecidos.

O significado fisiológico e clínico da deficiência de vitamina D na AR e no LES não está inteiramente compreendido.

Múltiplas coortes de LES e AR têm mostrado níveis baixos de 25OHD, entretanto necessitamos de estudos prospectivos que relacionem os parâmetros das doenças com a vitamina D.

Em função da relativa segurança e efeitos benéficos imunológicos, a correção da deficiência de vitamina D nos pacientes com AR e LES pode conduzir a uma melhor evolução clínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25-dihydroxycholecalciferol inhibits the progression of arthritis in murine models of human arthritis. *J Nutr* 1998; 128: 68-72.
- Cantorna MT. Vitamin D and autoimmunity: is vitamin D status an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence? *Proc Soc Exp Biol Med* 2000; 223: 230-3.
- Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, Shaftman SR, Hollis BW, Gilkeson GS. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2006; 5:114-7.
- Lipps, P. Which circulating level of 25-hydroxyvitamin D is appropriate? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004: 611-4.
- Cantorna MT, Mahon B. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Bio Med (Maywood)* 2004; 229(11):1136-42.
- Lemire JM, Ince A, Takashima M. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 attenuates the expression of experimental murine lupus of MRL/l mice. *Autoimmunity* 1992; 12(2): 143-8. (Abstract)
- Linker-Israeli M, Elstner E, Kilnenberg JR, Wallace DJ, Koeffler HP. Vitamin D(3) and its synthetic analogs inhibit the spontaneous in vitro immunoglobulin production by SLE-derived PBMC. *Clin Immunol* 2001; 99:82-93.
- Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1137-42.
- Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and Disorders of Mineral Metabolism. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: Elsevier; 2008. 1203-23.
- Bandeira F, Griz L, Dreyer P, Eufrazino C, Bandeira C, Freese E. Vitamin D deficiency: a global perspective. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006; 50(4):640-6.
- Leventis P, Patel S. Clinical aspects of vitamin D in the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2008; 47:1617-21.
- Szodoray P, Nakken B, Gaal J, Jonsson R, Szegedi A, Zold E et al. The complex role of vitamin D in autoimmune diseases. *Scand Journal of Immunol* 2008; 68(3):261-9.
- Guyton AC, Hall JE. Hormônio Paratireoideo, Calcitonina, Metabolismo do Cálcio e do Fósforo, Vitamina D, Ossos e Dentes. In: Guyton, AC, Hall JE. *Tratado de Fisiologia Médica*. Philadelphia: Guanabara Koogan; 1997. 895-910.
- DeLuca HF, Cantorna MT. Vitamin D – its role and uses in immunology. *FASEB Journal* 2001; 15:2579-85.
- Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocrine Reviews* 2005; 26(5):662-87.
- Kamen D, Aranow C. Vitamin D in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20:532-7.
- Bertolini DL, Tzanno-Martins C. Revisão: efeitos imunomoduladores da vitamina D. *J Bras Nefrol* 2000; 22(3):157-61.
- Staeva-Vieira TP, Freedman LP. 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits IFN-gamma and IL-4 levels during in vitro polarization of primary murine CD4+ T cells. *J Immunol* 2002; 168:1181-9.
- Manolagas SC, Wertz DA, Tsoukas CD, Provedini DM, Vaughan JH. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in lymphocytes from patients with rheumatoid arthritis. *J Lab Clin Med* 1986; 108:596-600.
- Aguado P, del Campo MT, Garces MV, Gonzalez-Casaus ML, Bernard M, Gijon-Banos J et al. Low vitamin D levels in outpatient postmenopausal women from a rheumatology clinic in Madrid, Spain: their relationship with bone mineral density. *Osteoporos Int* 2000; 11:739-44.
- Larsson P, Mattsson L, Klareskog L, Johnsson C. A vitamin D analogue (MC1288) has immunomodulatory properties and suppresses collagen-induced arthritis (CIA) without causing hypercalcaemia. *Clin Exp Immunol* 1998; 114:277-83.
- Tsuji M, Fujii K, Nakano T, Nishii Y. 1994 1a-hydroxyvitamin D3 inhibits type II collagen-induced arthritis in rats. *FEBS Lett* 1994; 337:248-50.
- Gomez-Vaquero C, Fiter J, Enjuanes A, Nagues X, Diez-Perez A, Nolla JM. Influence of the Bsm1 polymorphism of the vitamin D receptor gene on rheumatoid arthritis clinical activity. *J Rheumatol* 2007; 34:1823-6.
- Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50(1): 72-7.
- Nielsen MMJ, Schaardenburg D, Lems WF, van de Stadt RJ, de Koning MHM, Reesink HW et al. Vitamin D deficiency does not increase the risk of rheumatoid arthritis: comment on the article by Merlino et al. *Arthritis Rheum* 2006; 54(11):3719-24.
- Andjelkovic Z, Vojinovic J, Pejnovic N, Popovic M, Dujic A, Mitrovic D et al. Disease modifying and immunomodulatory effects of high dose 1a(OH) D3 in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exper Rheumatol* 1999; 17:453-6.
- Patel S, Farragher T, Berry J, Bunn D, Silman A, Symmons D. Association between serum vitamin D metabolite levels and disease activity in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56:2143-9.
- Cutolo M, Otsa K, Yprus M, Serio B. Vitamin D and rheumatoid arthritis: comment on the letter by Nielsen et al. *Arthritis Rheum* 2007; 56(5):1719-20.
- O'Regan S, Chesney RW, Hamstra A, et al. Reduced serum 1,25-(OH)2 vitamin D3 levels in prednisone-treated adolescents with systemic lupus erythematosus. *Acta Paediatr Scand* 1979; 68:109-11.
- Bultink IE, Lems WF, Kostense PJ, et al. Prevalence of and risk factors for low bone mineral density and vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005; 52:2044-50.
- Teichmann J, Lange U, Stracke H, et al. Bone metabolism and bone mineral density of systemic lupus erythematosus at the time of diagnosis. *Rheumatol Int* 1999; 18:137-40.
- Muller K, Kriegbaum NJ, Baslund B, et al. Vitamin D3 metabolism in patients with rheumatic diseases: low serum levels of 25-hydroxyvitamin D3 in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 1995; 14: 397-400.
- Huisman AM, White KP, Algra A, et al. Vitamin D levels in women with systemic lupus erythematosus and fibromyalgia. *J Rheumatol* 2001; 28:2535-9.
- Orbach H, Zandman-Goddard G, Amital H, et al. Novel biomarkers in autoimmune diseases: prolactin, ferritin, vitamin D, and TPA levels in autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1109: 385-400.
- Chen S, Sims GP, Chen XX, et al. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J Immunol* 2007; 179:1634-47.
- Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2006; 5:114-7.
- Thudi A, Yin S, Wandstrat AE, et al. Vitamin D levels and disease status in Texas patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med Sci* 2008; 335:99-104.
- Cutolo M, Otsa K. Review: vitamin D, immunity and lupus. *Lupus* 2008; 17:6-10.
- Martins DC, Kang J, Kamen DL, et al. The threshold of vitamin D required for optimal immune regulation: implications for patients with lupus [abstract]. *Arthritis Rheum* 2006; 54:999.
- Lemire JM. Immunomodulatory role of 1,25 dihydroxyvitamin D. *J Cell Biochem* 1992;49:26-31.
- Koizumi T, Nakao Y, Matsui T et al. Effects of corticosteroid and 1,24R-dihydroxy-vitamin D3 administration on lymphoproliferation and autoimmune disease in MRL/MP-lpr/lpr mice. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1985; 77: 396-404.
- Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1678-88S.