

RELAÇÃO ENTRE VITAMINA D E ESTADO IMUNOLÓGICO: UMA REVISÃO DE ESCOPO

RELATIONSHIP BETWEEN VITAMIN
D AND IMMUNE STATUS: A SCOPE
REVIEW

Resumo

A vitamina D tem sido objeto de considerável interesse além de seu papel no metabolismo ósseo. Este nutriente chama atenção também como hormônio regulador do sistema imunológico. Os objetivos deste estudo foram realizar um mapeamento e síntese de evidências científicas recentes de ensaios clínicos sobre os efeitos da vitamina D na regulação do sistema imune. O modelo deste estudo é de revisão bibliográfica de escopo baseada na busca de artigos nas bases de dados MEDLINE e EMBASE, usando-se os descritores “vitamin D”, “immune system” e “Immune System Phenomena” publicados entre 2018 e 2022, conforme o padrão PRISMA. Incluíram-se 16 estudos que apontam um papel importante da atividade imune da vitamina D, destacando-se o efeito sobre células do sistema imune, impactos na resposta inflamatória e no controle de infecções e tumores, além de perspectivas futuras para a prática clínica.

Palavras-chave: Vitamina D;
Imunidade; Secoesteroides; Saúde;
Revisão do Estado da Arte

Recebido em: 22/11/2023

Aceito em: 15/12/2023

Publicação em: 29/12/2023

Como citar este artigo:

Batista JGM, Aguiar EVC, Sampaio, GC, Vazquez GFV, Silva MMS, Oliveira ES et al. Relação entre Vitamina D e Estado Imunológico: Uma Revisão de Escopo. Revista Medicina & Pesquisa 2023; 4 (3): 8-16



Revista Medicina & Pesquisa

e-ISSN 2525-5851

<https://periodicos.ufpb.br/index.php/rmp/index>

João Guilherme de Mello Batista

<https://orcid.org/0009-0001-7904-8378>

Graduando em medicina - Universidade
Estadual do Ceará (UECE)
joao.mello@aluno.uece.br

Elísio Victor Chaves Aguiar

<https://orcid.org/0009-0005-3455-353>

Graduando em medicina UECE
elisio.aguiar@aluno.uece.br

Gabriella Parente Sampaio

<https://orcid.org/0009-0005-7691-5949>

Graduanda em medicina UECE
gabriella.parente@aluno.uece.br

Gabriel Fernandez Vidal Vazquez

<https://orcid.org/0000-0002-3711-4365>

Graduando em medicina UECE
gabriel.vazquez@aluno.uece.br

Marcos Matheus dos Santos Silva

<https://orcid.org/0009-0005-1323-9621>

Graduando em medicina UECE
mar.matheus@aluno.uece.br

Elisama dos Santos Oliveira

<https://orcid.org/0009-0007-9981-4459>

Graduanda em medicina UECE
elisama.santos@aluno.uece.br

Igor Brasil Carvalho Passos

<https://orcid.org/0009-0008-3890-7835>

Graduando em medicina da UECE
igor.passos@aluno.uece.br

Luan Carlos Prado

<https://orcid.org/0009-0008-0077-5769>

Graduando em medicina UECE
luan.prado@aluno.uece.br

ABSTRACT

Vitamin D has been the subject of considerable interest beyond its role in bone metabolism. This nutrient also draws attention as a hormone that regulates the immune system. The objectives of this study were to map and synthesize recent scientific evidence from clinical trials on the effects of vitamin D on the regulation of the immune system. The model of this study is a scoping bibliographic review based on the search for articles in the MEDLINE and EMBASE databases, using the descriptors “vitamin D”, “immune system” and “Immune System Phenomena” published between 2018 and 2022, as per the PRISMA standard. 16 studies were included that point to an important role for the immune activity of vitamin D, highlighting the effect on cells of the immune system, impacts on the inflammatory response and control of infections and tumors, as well as future perspectives for clinical practice.

Keywords: Vitamin D; Immunity; Secosteroids; Health; State of the Art Review

INTRODUÇÃO

A vitamina D é um nutriente e um hormônio secosteroide lipossolúvel altamente envolvido na saúde óssea. A forma mais importante em mamíferos é o colecalciferol, ou vitamina D₃, sintetizada endogenamente nas camadas inferiores da pele por meio de uma reação química regulada pela exposição à luz solar, sob ação da radiação ultravioleta B. As fontes alimentares da vitamina D (laticínios, peixes, suplementos nutricionais) constituem a segunda fonte mais importante. A forma mais estável da vitamina D, a 25-hidroxivitamina D₃ (25-OH-D₃), também conhecida como calcidiol, é metabolizada no fígado, convertendo-se em 1,25-di-hidroxivitamina D ou calcitriol, cujo receptor expressa em torno de 500 genes em diferentes tecidos, como pele, rim, intestino e osso, além das células imunes. Assim, a vitamina D pode ser importante para vários processos fisiológicos, como a própria imunidade, além da regulação classicamente reconhecida da homeostase, tanto óssea como do cálcio; controle de crescimento e diferenciação celular^{1,2}.

O papel da vitamina D no sistema imunológico e sua função presumida de modulação da imunidade são reforçados por estudos *in vitro* apoiados por estudos em modelos animais. Estes estudos demonstraram a capacidade da vitamina D em modificar o fenótipo e a função de várias células imunes por meio do receptor da vitamina D (VDR). Uma dose elevada de vitamina D reduz o número de células T CD4⁺ produtoras de interleucina-17 (IL-17) e aumenta as células T CD4⁺ de memória central e as células T CD4⁺ virgens. Os monócitos são conhecidos por serem o tipo de célula mais responsiva à vitamina D no sistema imunológico. Monócitos cultivados com suplementação de vitamina D mostraram uma redução significativa na capacidade de induzir a proliferação de células T (KIM, Dohyup et al., 2022). Contudo, alguns resultados *in vitro* dos efeitos da vitamina D nas células B não são suportados por dados *in vivo*¹.

Ensaio clínico de suplementação de vitamina D falharam em identificar os efeitos extra-esqueléticos da vitamina D na saúde e nas doenças humanas, principalmente devido à falta de evidências do efeito clínico da sua suplementação em caso de deficiência. Isto provavelmente se deve à má qualidade dos ensaios clínicos randomizados, que não foram homogêneos¹⁻³⁻⁵.

Tendo em vista o que foi apresentado, é de suma importância que haja maior aprofundamento sobre como a vitamina D age sobre o sistema imune do ser humano e como ocorre essa atuação moduladora. Assim, poder-se-ia usar do suplemento desse grupo hormonal no auxílio para tratamento e controle de doenças diversas.

O objetivo deste estudo foi realizar mapeamento e síntese de evidências científicas recentes em ensaios clínicos sobre os efeitos da vitamina D na regulação do sistema imune, publicados entre 2018 e 2022.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica de escopo dos estudos publicados recentemente na literatura, ou seja, entre os anos de 2018 e 2022. Foi seguida a diretriz Preferred Reporting

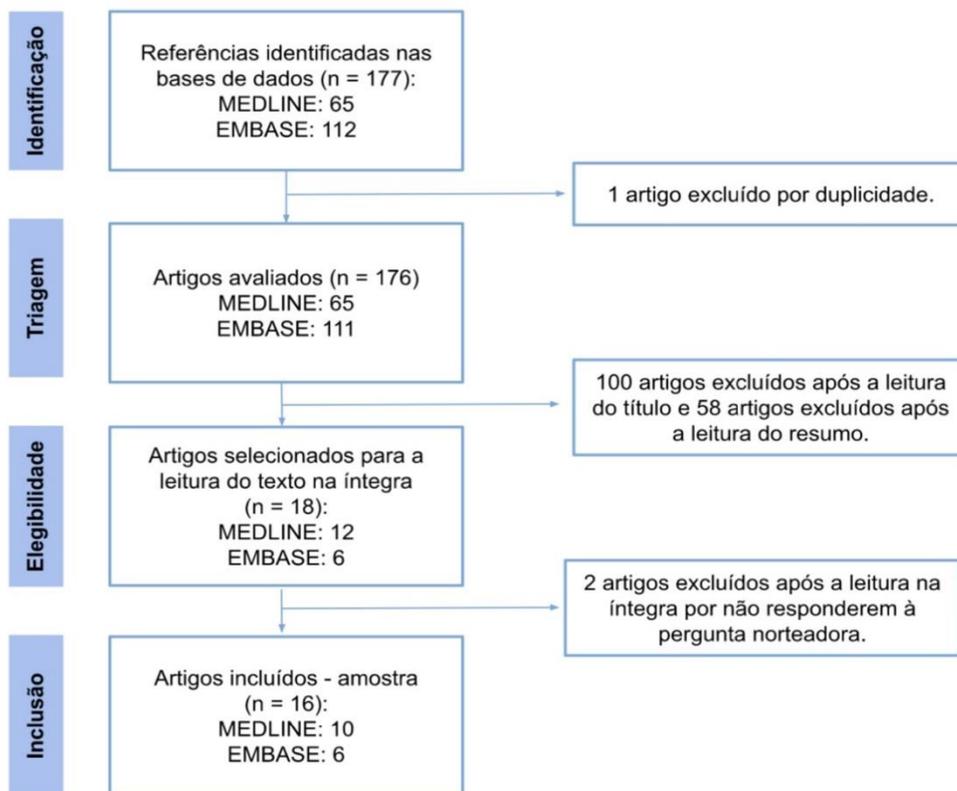
Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) na extensão PRISMA para revisões de escopo (PRISMA-ScR). Para isso, o presente trabalho foi estruturado em cinco etapas principais: 1) definição do eixo temático; 2) escolha da questão norteadora, a qual busca identificar o mecanismo que a vitamina D auxilia na regulação da atividade do sistema imune; 3) busca ativa por artigos que se adequassem a responder aos questionamentos dos autores; 4) seleção e inclusão de estudos que preencheram os critérios de elegibilidade; e (5) síntese dos resultados dos estudos incluídos na revisão.

Foram conduzidas buscas nas bases de dados Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) e Excerpta Medica dataBASE (EMBASE), por meio da utilização dos descritores “vitamin D”, “immune system” e “Immune System Phenomena”, combinados por meio do operador booleano AND.

Para a seleção dos artigos, utilizaram-se os seguintes critérios de inclusão: artigos originais (ensaios clínicos e ensaios clínicos randomizados) que mostrassem uma relação entre a vitamina D e seus impactos sistêmicos na imunidade, os quais publicados no período de 2018 a 2022 e que possuíam acesso gratuito. Foram excluídos artigos que não respondiam à questão norteadora, revisões de literatura, estudos que continham testes em animais e publicações que estabeleciam uma relação direta entre a doença pelo Coronavírus 2019 (Covid-19) e vitamina D. A partir dos critérios estabelecidos, foram encontrados 65 artigos na base de dados MEDLINE e 112 artigos na EMBASE, somando 177 estudos. Após a seleção das publicações, foram selecionados 16 artigos, 10 destes pertencentes à base de dados MEDLINE e 6 à EMBASE.

A figura a seguir apresenta um fluxograma que sintetiza as etapas de seleção dos artigos incluídos na presente revisão.

FIGURA 1. Fluxograma referente ao processo de seleção bibliográfica da revisão



Fonte: Autores (2023)

RESULTADOS

Nesta revisão integrativa, foram incluídas 16 publicações. Nesse conjunto, houve maior quantidade de estudos realizados nos Estados Unidos (n=7, 43,75%), contudo, se juntar todos os artigos dos países europeus, há igual prevalência nesse continente em relação aos Estados Unidos (n=7, 43,75%). Além disso, quanto ao ano de publicação, 2020 foi o ano de maior inclusão de publicações (n=5, 31,25%), nota-se também maior predomínio das publicações entre 2020 a 2023 (n=12, 75%).

As informações apresentadas nas publicações incluídas nesta revisão foram resumidas no **Quadro 1**.

Quadro 1: Caracterização dos artigos selecionados quanto a título, autores/ano de publicação, país da realização da pesquisa e principais resultados

Título	Autor e Ano	País	Principais Resultados
The Effects of Vitamin D Supplementation on Withdrawal Symptoms and the Expression of Inflammatory Cytokines and Insulin in Patients Under Methadone Maintenance Treatment: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial ⁽³⁾	Ghaderi et al. (2020)	Irã	Em dois grupos, placebo e suplementado com 50000 UI de vitamina D, houve aumento significativo dos níveis de 25-(OH)-Vitamina D e redução dos níveis de interleucina
Effect of vitamin D supplementation on N-glycan branching and cellular immunophenotypes in MS. ⁽⁴⁾	Bäcker-Koduah et al. (2020)	Alemanha	A suplementação de vitamina D em altas ou baixas dose não afetou as proporções de linfócitos
Effect of baseline micronutrient and inflammation status on CD4 recovery post-cART initiation in the multinational PEARLS trial ⁽⁵⁾	Shivakoti et al. (2019)	Estados Unidos	A deficiência basal de vitamina D foi associada à diminuição da recuperação de CD4 após o início da suplementação de vitamina D
Vitamin D3 Supplementation Promotes Regulatory T-Cells to Maintain Immune Homeostasis After Surgery for Early Stages of Colorectal Cancer ⁽⁶⁾	Srichomchey et al. (2020)	Tailândia	A vitamina D3 afetou a regulação do sistema imunitário, incluindo a diferenciação e função das células T reguladoras (Tregs)
Peripheral T-Cells, B-Cells, and Monocytes from Multiple Sclerosis Patients Supplemented with High-Dose Vitamin D Show Distinct Changes in Gene Expression Profiles ⁽¹⁾	Kim et al. (2022)	Estados Unidos	O perfil de expressão gênica in vivo da vitamina D no sistema imunológico provavelmente difere por tipo de célula
Low-Dose Vitamin D3 Supplementation Does Not Affect Natural Regulatory T Cell Population but Attenuates Seasonal Changes in T Cell-Produced IFN- γ : Results From the D-SIRe2 Randomized Controlled Trial ⁽⁷⁾	Maboshe et al. (2021)	Reino Unido	Ingestão diária de baixa dose de vitamina D não afetou a população de Tregs, sugerindo uma diminuição na resposta efetora que pode estar associada à inflamação
Sixteen-Week Vitamin D3 Supplementation Increases Peripheral T Cells in	Dong et al. (2022)	Estados Unidos	A suplementação de vitamina D3 por 16 semanas aumenta o número de células T no sangue

Overweight Black Individuals: Post hoc Analysis of a Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial ⁽²⁾			periférico em pacientes negros com sobrepeso/obesidade e insuficiência de vitamina D
Vitamins D2 and D3 Have Overlapping But Different Effects on the Human Immune System Revealed Through Analysis of the Blood Transcriptome. ⁽⁸⁾	Durrant et al. (2022)	Reino Unido	A vitamina D influenciou a atividade do interferon tipo I, que desempenha um papel crucial na proteção contra infecções virais
Vitamin D Supplementation and T Cell Regulation in Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial ⁽⁹⁾	Aly et al. (2019)	Estados Unidos	Aumento significativo na proporção de linfócitos T reguladores com uso de vitamina D, com incremento dos Tregs
Vitamin D Supplementation Modulates ICOS+ and ICOS- Regulatory T Cell in Siblings of Children With Type 1 Diabetes ⁽¹⁰⁾	Savastio et al. (2020)	Itália	A falta de vitamina D favorece o crescimento das células T
Effect of Vitamin D Supplements on Relapse of Digestive Tract Cancer with Tumor Stromal Immune Response: A Secondary Analysis of the AMATERASU Randomized Clinical Trial ⁽¹¹⁾	Akatsu et al. (2021)	Suíça	Análise secundária de um ensaio clínico randomizado incluindo 372 pacientes; a taxa de recaída foi significativamente menor no grupo de vitamina D (7,4%) que no grupo placebo (20,5%)
Immune Response: A Missed Opportunity Between Vitamin D and Radiotherapy. ⁽¹²⁾	Yu et al. (2021)	Suíça	A vitamina D atua em sinergia com a radioterapia, potencializando o seu efeito antiproliferativo
Adjunctive Vitamin D2 Supplement in Patient with Allergen-Specific Immunotherapy Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Trial. ⁽¹³⁾	Chiewchalerm Sri et al. (2020)	Estados Unidos	O uso de 60.000 UI de vitamina D2 levou a uma redução nos níveis de células T reguladoras disfuncionais
In obese hypertensives cholecalciferol inhibits circulating TH17 cells but not macrophage infiltration on adipose tissue ⁽¹⁴⁾	Santos et al. (2023)	Portugal	Efeito nas células do sistema imune; efeito anti-inflamatório e aumento na quantidade de macrófagos em obesos
Vitamin D supplementation attenuates immune activation in HIV+ aviremic youth ⁽¹⁵⁾	Eckard et al. (2018)	Estados Unidos	Houve aumento das concentrações de 25-(OH)-D em todos indivíduos que tiveram redução na expressão de monócitos
Maternal vitamin D status and infant infection. ⁽¹⁶⁾	Moukarzel et al. (2018)	Estados Unidos	Quanto menor a concentração de 25-(OH)-D no plasma materno, maior a incidência de infecções nos primeiros 6 meses de vida

UI: Unidades Internacionais; 25-(OH)-D 25-hidróxi-vitamina D; Tregs: células T reguladoras

Essas publicações destacam as seguintes categorias temáticas: efeito sobre células do sistema imune; impactos na resposta inflamatória, no controle infeccioso e antitumoral; perspectivas futuras e para a prática clínica.

DISCUSSÃO

Os resultados desta revisão apontam que a vitamina D possui um papel importante na modulação da atividade imune, assim como indicam que sua deficiência pode trazer riscos relacionados à baixa atividade imunológica, com susceptibilidade a infecções e à escassa recuperação celular em pacientes que já possuem algum grau de imunossupressão. A partir dessa análise, foram destacados os seguintes tópicos: efeito sobre células do sistema imune; impactos na resposta inflamatória, no controle infeccioso e antitumoral; perspectivas futuras e prática clínica. Essas categorias temáticas na síntese de estudos sobre a relação da vitamina D com o estado imunológico refletem aspectos cruciais da pesquisa nesse campo.

Efeito sobre células do sistema imune

Estudos nesse tópico destacaram a importância da vitamina D na prevenção de infecções ou no auxílio ao tratamento, especialmente em condições em que o sistema imunológico pode estar comprometido.

Quatro artigos analisados evidenciaram a influência da suplementação de vitamina D no ajuste de linfócitos T reguladores (Tregs), com possibilidade de efeitos na prevenção de alergias e doenças autoimunes^{6,9,10,13}. Ademais, foi demonstrado que a deficiência de vitamina D foi associada a uma diminuição da recuperação de linfócitos T CD4+ após início da terapia antirretroviral combinada (TARVc)⁽⁵⁾. Uma outra publicação observou um aumento no número de células T proporcionado pela suplementação desse hormônio⁽²⁾. Acresça-se ainda, a vitamina D atuando na estabilidade entre células Th1 e Th17 em pacientes com esclerose múltipla recorrente-remitente⁴. Ademais, foi relatado um efeito anti-inflamatório aliado a uma influência positiva na quantidade de macrófagos no tecido adiposo devido à vitamina D⁶. Por fim, uma das pesquisas concluiu que o aumento da concentração de vitamina D não teve grande influência na ativação do sistema imune com base no RNA do HIV 1, mas demonstrou correlação com mudanças na ativação de linfócitos CD8¹⁵.

Impactos na resposta inflamatória, no controle infeccioso e antitumoral

Compreender como a vitamina D modula a inflamação pode fornecer insights valiosos para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas que visam controlar doenças inflamatórias crônicas. Dois estudos relataram o impacto do aumento da concentração de 25-(OH)-D na expressão de genes relacionados à resposta inflamatória e sua regulação^{3,8}. Adicionado a esse efeito, outros dos artigos incluídos na análise apontaram certa influência da vitamina na estimulação da resposta imune antitumoral^{11,12}. Encerrando, um estudo observou a relação entre a baixa concentração de vitamina D com uma maior suscetibilidade a infecções em crianças afro-americanas nos primeiros meses de vida, corroborando com outros achados descritos na literatura com relação à importância da vitamina D na proteção contra infecções¹⁶.

A relação entre a vitamina D e a prevenção do câncer é uma área de pesquisa significativa. Estudos explorando os efeitos da vitamina D na prevenção e controle de tumores podem fornecer informações valiosas sobre o papel imunológico na supressão do crescimento tumoral.

Perspectivas futuras e prática clínica

Os estudos também destacam a necessidade de mais pesquisas e sugerem possíveis direções para futuros estudos. Estes incluem recomendações para investigações mais aprofundadas sobre mecanismos moleculares, ensaios clínicos específicos ou identificação de subgrupos de pacientes que podem se beneficiar mais da suplementação de vitamina D.

Os resultados desta revisão também ressaltam a necessidade da realização de mais estudos, visto que alguns dos aqui incluídos possuem amostras reduzidas, populações específicas, duração curta e falta de compreensão detalhada sobre os mecanismos pelos quais a vitamina D regula o sistema imune. Desse modo, sugere-se que pesquisas futuras sejam realizadas com amostras maiores, populações abrangentes, acompanhamentos de longa duração e uma exploração mais aprofundada dos mecanismos pelos quais a vitamina D influencia a imunidade. Ademais, é imprescindível examinar como a suplementação de vitamina D pode se tornar uma ferramenta útil na prática clínica, com bons impactos socioeconômicos e culturais. Destaca-se ainda que, na prática clínica, os profissionais de saúde

devem estar a par da função multifacetada desempenhada pela vitamina D na imunidade geral, ponderando a sua suplementação em determinados contextos clínicos.

Este aspecto da síntese dos estudos salienta também a aplicação prática dos conhecimentos adquiridos, incluindo recomendações para profissionais de saúde sobre como utilizar as descobertas em contextos clínicos, como a dosagem adequada de vitamina D, identificação de grupos de risco e estratégias de intervenção.

CONCLUSÕES

Os dados analisados deixam claro que a vitamina D tem papéis importantes além dos seus efeitos clássicos no cálcio e na homeostase óssea. As categorias temáticas destacadas nos estudos incluídos foram relacionados ao efeito sobre células do sistema imune, impactos na resposta inflamatória, no controle infeccioso e antitumoral, assim como perspectivas futuras e na prática clínica.

As evidências encontradas nesta revisão da literatura indicam que a vitamina D apresenta efeito sobre a regulação do sistema imune, atuando principalmente nas células T reguladoras. São necessários mais estudos para que se definam de forma mais concreta os mecanismos pelos quais a vitamina D afeta esse sistema, assim como estudos de aplicabilidade clínica.

REFERÊNCIAS

1. Kim D, Witt EE, Schubert S, Sotirchos E, Bhargava P, Mowry EM et al. Peripheral T-cells, B-cells, and monocytes from multiple sclerosis patients supplemented with high-dose vitamin D show distinct changes in gene expression profiles. *Nutrients* [Internet], v. 14, n. 22, p. 4737, 2022 [acesso em 2023 Jul 12]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36432424/>
2. Dong Y, Chen I, Huang Y, Raed A, Havens R, Dong Y et al. Sixteen-Week Vitamin D3 Supplementation Increases Peripheral T Cells in Overweight Black Individuals: Post hoc Analysis of a Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*[Internet], v. 14, n. 19, p. 3922, 2022 [acesso em 2023 Jul 14]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36235575/>
3. Ghaderi A, Banafshe H, Aghadavod E, Gholami M, Asemi Z, Mesdaghinia A. The Effects of Vitamin D Supplementation on Withdrawal Symptoms and the Expression of Inflammatory Cytokines and Insulin in Patients Under Methadone Maintenance Treatment: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Iranian Journal of Psychiatry and Behavioral Sciences*[Internet], v. 14, n. 1, 9 fev. 2020 [acesso em 2023 Jul 11]. Disponível em: <https://brieflands.com/articles/ijpbs-86969.html>
4. Bäcker-Koduah P, Infante-Duarte C, Ivaldi F, Uccelli A, Bellmann-Strobl J, Wernecke KD et al. Effect of vitamin D supplementation on N-glycan branching and cellular immunophenotypes in MS. *Annals of Clinical and Translational Neurology*[Internet], v. 7, n. 9, p. 1628-1641, 23 ago. 2020 [acesso em 2023 Jul 11]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32830462/>
5. Shivakoti R, Ewald ER, Gupte N, Yang WT, Kanyama C, Cardoso SW et al. Effect of baseline micronutrient and inflammation status on CD4 recovery post-cART initiation in the multinational PEARLS trial. *Clinical Nutrition*[Internet], v. 38, n. 3, p. 1303-1309, jun. 2019 [acesso em 2023 Jul 11]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6265110/#:~:text=Conclusions%3A,individuals%20with%20vitamin%20D%20deficiency.>
6. Srichomchey P, Sukprasert S, Khulasittijinda N, Voravud N, Sahakitrungruang C, Lumjiaktase P. Vitamin D3 Supplementation Promotes Regulatory T-Cells to Maintain Immune Homeostasis After Surgery for Early Stages of Colorectal Cancer. In

- Vivo[Internet], v. 37, n. 1, p. 286-293, 2023 [acesso em 2023 Jul 11]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9843780/#:~:text=Conclusion%3A%20Our%20findings%20suggest%20that,patients%20with%20vitamin%20D%20deficiency>.
7. Maboshe W, Macdonald HM, Wassall H, Fraser WD, Tang JCY, Fielding S et al. Low-Dose Vitamin D₃ Supplementation Does Not Affect Natural Regulatory T Cell Population but Attenuates Seasonal Changes in T Cell-Produced IFN- γ : Results From the D-SIRE2 Randomized Controlled Trial. *Frontiers in Immunology*[Internet], v. 12, 28 jun. 2021 [acesso em 2023 Jul 20]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34262557/>
 8. Durrant LR, Bucca G, Hesketh A, Möller-Levet C, Tripkovic L, Wu H et al. Vitamins D₂ and D₃ Have Overlapping But Different Effects on the Human Immune System Revealed Through Analysis of the Blood Transcriptome. *Frontiers in Immunology*[Internet], v. 13, 24 fev. 2022 [acesso em 2023 Jul 14]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35281034/>
 9. Aly H, Mohsen L, Bhattacharjee I, Malash A, Atyia A, Elanwary S et al. Vitamin D Supplementation and T Cell Regulation in Preterm Infants. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*[Internet], v. 69, n. 5, p. 607-610, nov. 2019 [acesso em 2022 Jul 15]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31335838/>
 10. Savastio S, Cadario F, D'Alfonso S, Stracuzzi M, Pozzi E, Raviolo S et al. Vitamin D Supplementation Modulates ICOS⁺ and ICOS⁻ Regulatory T Cell in Siblings of Children With Type 1 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*[Internet], v. 105, n. 12, p. e4767-e4777, 26 ago. 2020 [acesso em 2023 Jul 18]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32844222/>
 11. Akutsu T, Kanno K, Okada S, Ohdaira H, Suzuki Y, Urashima M. Effect of Vitamin D Supplements on Relapse of Digestive Tract Cancer with Tumor Stromal Immune Response: A Secondary Analysis of the AMATERASU Randomized Clinical Trial. *Cancers*[Internet], v. 13, n. 18, p. 4708, 20 set. 2021 [acesso em 2023 Jul 18]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34572935/>
 12. Yu X, Liu B, Zhang N, Wang Q, Cheng G. Immune Response: A Missed Opportunity Between Vitamin D and Radiotherapy. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*[Internet], v. 9, 13 abr. 2021 [acesso em 2023 Jul 17]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8076745/>
 13. Chiewchalerm Sri C, Sangkanjanavanich S, Pradubpongsa P, Mitthhamsiri W, Jaisupa N, Sangasapaviliya A et al. Adjunctive Vitamin D₂ Supplement in Patient with Allergen-Specific Immunotherapy Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*[Internet], v. 145, n. 2, p. AB60, fev. 2020 [acesso em 2023 Jul 20]. Disponível em: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(19\)32414-5/fulltext](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(19)32414-5/fulltext)
 14. Santos C, Monteiro A, Rodrigues R, Ferreira C, Coutinho J, Filipe R et al. In obese hypertensives cholecalciferol inhibits circulating TH17 cells but not macrophage infiltration in adipose tissue. *Clinical Immunology*[Internet], p. 109244, jan. 2023 [acesso em 2023 Jul 16]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36706826/>
 15. Eckard AR, O' Riordan MA, Tangpricha V, Labbato D, Chahroudi A, McComsey GA. Vitamin D supplementation attenuates immune activation in HIV⁺ aviremic youth. *Topics in Antiviral Medicine*[Internet], v. 26, 2018 [acesso em 2023 Jul 20]. Disponível em: <https://www.croiconference.org/abstract/vitamin-d-supplementation-attenuates-immune-activation-hiv-aviremic-youth/>

16. Moukarzel S, Ozias M, Kerling E, Christifano D, Wick J, Colombo J et al. Maternal Vitamin D Status and Infant Infection. *Nutrients*[Internet], v. 10, n. 2, p.111, 23 jan. 2018 [acesso em 2023 Jul 20].Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5852687/#:~:text=Introduction-,Maternal%20vitamin%20D%20status%20during%20pregnancy%20may%20modulate%20fetal%20immune,2%2C3%2C4%5D>.



Esta obra está licenciado com uma Licença [Creative Commons Atribuição-NãoComercial 4.0Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).