



O PAPEL DA VITAMINA D3 NAS DOENÇAS AUTOIMUNES: REVISÃO INTEGRATIVA DE LITERATURA

Marcelo Carlos Moreira de Souza¹

Otiliana Farias Martins²

Resumo: Em 2002, foi criado o Protocolo Coimbra, em que se aventou a possibilidade de eficácia do uso de doses elevadas de vitamina D3 para tratar doenças autoimunes, contudo são poucos os estudos voltados para esta perspectiva. O objetivo foi analisar a contribuição do Protocolo Coimbra nas abordagens das doenças autoimunes. O método foi uma revisão integrativa de literatura por meio de consulta a materiais já publicados e disponibilizados nas bases de dados Scielo e PubMed, em que os critérios de inclusão foram artigos publicados nos últimos cinco anos, disponíveis na íntegra, nos idiomas inglês, espanhol e português, que abordassem a temática proposta. Excluíram-se editoriais, cartas ao editor, estudos de revisão, teses, dissertações, artigos repetidos e que não correspondessem à temática. O Protocolo Coimbra trata de um procedimento bem tolerado ao que se refere a integridade da função renal e do metabolismo do cálcio. Ao que se refere ao tratamento individualizado, sugere-se a continuação da utilização dos níveis séricos de PTH como biomarcador da resposta individual à vitamina D3, da capacidade individual de converter a vitamina D no metabólito ativo, da interação da 1,25(OH)2D com seu receptor e os elementos de resposta e finalmente a suplementação diferencial com vitamina D3. Foi salientada a necessidade de adoção de condutas específicas relacionadas à dieta, como, evitar o consumo de alimentos rico em cálcio, como os laticínios e otimização de consumo de água, 2,5 litros diários. Como conclusão o Protocolo Coimbra pode ser eficaz e seguro para pacientes portadores de doenças autoimunes.

Palavras-chave: Doenças autoimunes; Protocolo Coimbra; Suplementação; Vitamina D; Tratamento.

Introdução

Segundo Rose (2016), o aumento mundial de pacientes com doenças autoimunes nas últimas décadas levou a um desafio significativo para os sistemas de saúde em todo o mundo, tanto terapêutica quanto economicamente. Convém ressaltar, conforme Manzel et al. (2014),

¹ Pós-graduado em Ciências da Longevidade Humana pela Faculdade Resultados. Pesquisa sobre o papel da vitamina D3 nas doenças autoimunes marcelocarlosmed@hotmail.com

² Graduada em Pedagogia pela Universidade Federal do Ceará, Bacharel em Serviço Social. Mestre em Administração pela Universidade Federal do Ceará. otilianamartins@gmail.com

que a etiologia das doenças autoimunes é multifatorial, envolvendo uma combinação de fatores genéticos e ambientais.

Numerosos mecanismos diferentes, incluindo a exposição à poluição ambiental e toxinas, os mecanismos complexos de fatores de estilo de vida (por exemplo, “dieta ocidental”, tabagismo e consumo de álcool, estresse psicossocial), infecções e disbiose intestinal, são atribuídos ao início de cascatas patogênicas complexas que levam a condições autoimunes sistêmicas ou específicas de órgãos (AMON et al., 2022).

As expressões dos genes associados às patologias modificam-se por conta dos ambientes que são responsáveis pelos meios que regulam a epigenética da expressão dos genes; de modo que a base do mecanismo patológico é que define a relação entre doenças autoimunes e expressão gênica, um exemplo disso é o nível de expressão do gene *Foxp3* nos pacientes com doenças autoimunes é reduzido quando comparado à condição de normalidade (ROSENBLUM, REMEDIOS, ABBAS, 2015).

Nessa perspectiva, os pesquisadores também encontraram muitos fatores epigenéticos (por exemplo, metilação do DNA, microRNA (miRNA) e assim por diante) relacionados a doenças autoimunes. Portanto, polimorfismos em vários genes resultam em regulação defeituosa ou limiar reduzido para a ativação de linfócitos, e fatores ambientais iniciam ou aumentam a ativação de linfócitos auto-reativos que escaparam ao controle e estão prontos para reagir contra autoconstituintes (ROSENBLUM, REMEDIOS, ABBAS, 2015).

Nesse contexto, independentemente de um amplo espectro de estratégias terapêuticas para as diversas doenças autoimunes que se pode oferecer aos pacientes atualmente, uma abordagem integrativa do tratamento deve ser o objetivo. Embora seja questionável se a complexidade patogênica de todas as doenças autoimunes pode ser focada em um fator central ou específico, há evidências acumuladas de um importante papel regulador do hormônio biologicamente ativo Vitamina D3 (1,25-diidroxitamina D₃;1,25 (OH)₂D₃) (AMON et al., 2022; BELLAN et al., 2020).

O nível sérico de 25 (OH) D₃ é considerado o marcador mais preciso para o status da vitamina D, normalmente, o estado nutricional da vitamina D é determinado através da concentração sérica de 25(OH)D₃ circulante, assim distribuídos: níveis abaixo de 20 ng/mL (50 nmol / L) é considerado como deficiência; níveis entre 20 e 29,9 ng/mL (52-72 nmol / L), insuficiência; e níveis acima de 30 ng/mL (75 nmol / L) como níveis suficientes; essas concentrações séricas encontram-se abaixo das recomendadas para toda a população, em crianças, adultos e idosos (CHAROENNGAM, HOLICK, 2020).

O Instituto de Medicina (IOM), diferente da classificação acima, considera níveis de vitamina D3 > 20 ng/mL como suficiente para a população como um todo. Esta classificação apoia-se nos efeitos da vitamina D na homeostase mineral e óssea. Níveis ótimos acerca de outras perspectivas da saúde humana ainda são motivo de debate científico. Referente às doenças autoimunes, há sugestões por parte de especialistas de que os níveis séricos devem ser necessariamente mais elevados (CHAROENNGAM, HOLICK, 2020).

Pode-se reconhecer, na visão de Charoenngam, Holick (2020), que a vitamina D tem um papel complexo no sistema imunológico, regulando a imunidade inata e adaptativa e resultando na inibição da inflamação e no aprimoramento dos mecanismos de defesa. Nessa tônica, Hollis, Wagner (2013) explicam que mediado pelo receptor de vitamina D (VDR), 1,25(OH)2D3 pode influenciar a função imunológica, bem como a diferenciação e crescimento de muitos tipos de células, além de seu papel central bem descrito no metabolismo ósseo.

Segundo Kaufman et al. (2020) e Amon et al. (2018), é importante destacar que a produção científica vem demonstrando uma associação de níveis séricos de 25(OH)D3 e numerosas doenças crônicas, incluindo doenças inflamatórias da pele (por exemplo, psoríase e dermatite atópica), reações autoimunes (por exemplo, artrite reumatoide, esclerose múltipla e vitiligo), reações inflamatórias, bem como doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, síndrome metabólica, certos tumores malignos (por exemplo, mama, cólon e próstata), doenças do cérebro e do sistema nervoso central (por exemplo, esquizofrenia, doença de Alzheimer e depressão) e infecções (trato respiratório superior, tuberculose e COVID-19). Posto isso, Caristia et al. (2019) ressaltam que o status da vitamina D também é considerado de grande importância para a longevidade.

Em 2013, o grupo do Dr. Cícero Coimbra, em São Paulo, Brasil, relatou a eficácia clínica de altas doses de vitamina D3 juntamente com orientações dietéticas em pacientes com doenças autoimunes da pele (psoríase e vitiligo), o chamado “protocolo Coimbra” (PC) (AMON et al., 2022; FINAMOR et al., 2013).

Em síntese, no referido estudo, 25 pacientes receberam 35.000 UI de vitamina D3 uma vez ao dia durante seis meses em associação com uma dieta pobre em cálcio e hidratação suficiente. Após o tratamento, os níveis de 25(OH) D3 aumentaram significativamente de $14,9 \pm 7,4$ para $106,3 \pm 31,9$ ng/mL e de $18,4 \pm 8,9$ para $132,5 \pm 37$ ng/mL em pacientes com psoríase e vitiligo, respectivamente. Os níveis de hormônio da paratireoide (PTH) diminuíram inversamente significativamente de $57,8 \pm 16,7$ para $28,9 \pm 8,2$ pg/mL e de $55,3 \pm 25,0$ para $25,4 \pm 10,7$ pg/mL em pacientes com psoríase e vitiligo, respectivamente. O estado clínico

dos pacientes medido pelo PASI Score para psoríase e o grau de repigmentação para vitiligo melhoraram significativamente (FINAMOR et al., 2013).

Coimbra e colaboradores, após duas décadas de experiência clínica, afirmam que a abordagem terapêutica do protocolo se baseia em doses de vitamina D que variam de 40.000 UI a 300.000 UI por dia (AMON et al., 2022). A dose inicial convencional na esclerose múltipla, por exemplo, é de aproximadamente 1.000 UI de vitamina D3 por kg de peso corporal (LEMKE et al., 2021).

Trofino (2023) informa que há muitos anos, a principal forma de tratamento das doenças autoimunes é baseada principalmente em corticoides e imunossupressores, que visam basicamente reduzir o processo inflamatório mediado por citocinas e suprimir o sistema imunológico, no entanto, é comprovado que pacientes em uso crônico de corticoide apresentam inúmeros efeitos colaterais e, quando associados a imunossupressores, a situação se agrava ainda mais.

As drogas imunossupressoras tendem a suprimir a ação do sistema imunológico, o que por um lado é ótimo, pois reduz a automutilação; contudo, em contrapartida, os pacientes tornam-se suscetíveis a doenças infecciosas, pois seu sistema imunológico está trabalhando abaixo de sua capacidade ideal; de acordo com o protocolo Coimbra, a distinção entre a vitamina D e os medicamentos convencionais usados no tratamento de doenças autoimunes é que ela é um imunorregulador, não um imunossupressor, portanto, pode ser viável e seguro no tratamento das doenças autoimunes (TROFINO, 2023).

Além de regular o metabolismo do cálcio, o 1,25(OH)2D3 tem múltiplos efeitos pleiotrópicos, particularmente no sistema imunológico, e é cada vez mais utilizado não apenas na profilaxia, mas também na terapia de várias doenças; em particular, a ligação de 1,25(OH)2D3 ao receptor de vitamina D (VDR) demonstrou inibir a diferenciação e proliferação de linfócitos auxiliares (Th) B e T, promovendo a mudança de um sistema imunológico inflamatório para um imune mais tolerante, o que pode explicar os efeitos protetores da vitamina D contra doenças autoimunes (LEMKE et al., 2021).

Diante das informações introdutórias, tem-se o seguinte problema: Altas doses de vitamina D, preconizado pelo Protocolo Coimbra, resultam em benefícios contra doenças autoimunes? Considerando o problema levantado, o objetivo deste trabalho é o de analisar a contribuição do Protocolo Coimbra nas abordagens das doenças autoimunes.

Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura visando identificar e resumir dados da literatura disponível acerca da função e dos benefícios do Protocolo Coimbra nas doenças autoimunes. A estratégia de busca foi baseada na abordagem PICO (Participantes, Intervenção e Resultado) juntamente com os princípios dos Itens Preferenciais de Relato para Revisão Sistemática e Metanálise (PRISMA) como uma abordagem de validação (SHAMSEER, MOHER, CLARKE, 2015; MOHER et al., 2009).

Foram utilizadas ambas as abordagens para obter condições mais rigorosas, tal estratégia que inclui participante ou problema, intervenção ou exposição e resultados, foi usada para pesquisar sistematicamente de bancos de dados diferentes (PubMed, Elsevier [Scopus]) e requer mais palavras-chave para preencher todos os termos MeSH (*Medical Subject Heading*) para obter uma dimensão integradora da questão de pesquisa. Foi incluída todos os tipos de publicações, exceto relatos de casos.

A última busca foi realizada em janeiro de 2023. Artigos em inglês, português e espanhol foram incluídos na análise. Estratégia de busca foi utilizada usando termos *Medical Subject Heading* (MeSH) e operadores booleanos (AND e OR) com os critérios descritos anteriormente para obter os artigos. Essa estratégia de busca é descrita da seguinte forma a partir dos seguintes descritores: vitamina D AND OR hormônio D; vitamina D AND OR doenças autoimunes; vitamina D AND OR Protocolo Coimbra; Protocolo Coimbra AND OR doenças autoimunes; Protocolo Coimbra AND OR Psoríase; Protocolo Coimbra AND OR tratamento.

Os critérios de inclusão consistiram em artigos publicados entre 2011 e 2023, disponíveis na íntegra, nos idiomas inglês, espanhol e português, que abordassem a temática proposta. Excluíram-se editoriais, cartas ao editor, estudos de revisão, teses, dissertações, artigos repetidos e que não correspondessem à temática.

Discussão

Embora o papel fisiopatológico e as implicações terapêuticas da vitamina D na autoimunidade ainda estejam em debate, as suas funções não esqueléticas pleiotrópicas têm sido geralmente reconhecidas por reduzir o risco de doenças complexas não transmissíveis (DCNTs), incluindo doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, depressão, demência, câncer, alergias, asma, bem como infecções crônicas (HOLICK, 2016).

Não obstante, para a maioria das DCNTs o suposto papel fisiopatológico da vitamina D como sendo uma associação ou uma relação de causa e efeito ainda não esteja claro,

evidências recentes, confirmaram um aumento do risco de pelo menos esclerose múltipla em pacientes com deficiência de vitamina D, sendo considerado um parâmetro adequado para compreender os efeitos e a segurança do tratamento com altas doses de vitamina D oferecido pelo Protocolo Coimbra (LEMKE et al., 2021).

Conforme Finamor et al. (2013), até a data do estudo, o Protocolo Coimbra no Brasil utilizado para uma variedade de distúrbios autoimunes, por exemplo, esclerose múltipla, psoríase e vitiligo, foi publicado apenas como estudo piloto, sendo necessários ensaios clínicos randomizados.

O crescente interesse no tratamento com vitamina D e mesmo em doses muito elevadas, pode resultar nas possíveis consequências da autoadministração de suplementos alimentares altamente concentrados, no estudo piloto do grupo de Coimbra publicado em 2013, produzido por Finamor et al. (2013), avaliando o efeito da administração prolongada de altas doses diárias de vitamina D no curso clínico do vitiligo e psoríase, nove pacientes com psoríase e dezesseis pacientes com vitiligo receberam vitamina D3 35.000 UI uma vez ao dia por seis meses em associação com uma consequente dieta pobre em cálcio (evitando laticínios e alimentos enriquecidos com cálcio, como aveia, arroz ou “leite” de soja) e hidratação confiável (mínimo 2,5 L diários). Em seu estudo, a creatinina sérica e o cálcio (total e ionizado) não se alteraram e a excreção urinária de cálcio aumentou dentro da faixa normal.

Amon et al. (2022) demonstraram pela primeira vez para um amplo espectro de doenças autoimunes em 319 pacientes com um período de tratamento de mais de 3,5 anos que altas doses de vitamina D3 aplicadas por via oral de até 1.000 UI por kg de peso corporal são seguras em termos de metabolismo do cálcio e função renal, quando são seguidas recomendações rigorosas de dieta e ingestão de líquidos, até um período de tratamento de 3,5 anos.

Por muitos anos, foi considerada a recomendação de 25(OH)D variando entre 40 e 60 ng/mL sendo considerada “ótima” (faixa preferencial) para pessoas saudáveis. No entanto, para doenças autoimunes e inflamatórias, tinha-se pouco conhecimento sobre as variações do metabolismo e reconhecimento da vitamina D, como polimorfismos do VDR, polimorfismos da proteína de ligação da vitamina D, atividade extrarrenal da 1-alfa-hidroxilase e micro RNAs (AMON et al., 2018; VEUGELERS, PHAM, EKWARU, 2015; HOLICK et al., 2011)

Retomando o estudo de Amon et al. (2022), a dose diária média de 35.291 ± 21.791 UI de vitamina D3 é muito superior às recomendações usuais e deve ser uma contribuição para o debate sobre a disparidade de conclusões sobre o que é uma concentração sérica “ideal” de

25(OH)D e quanta suplementação é necessária para alcançar uma resposta clínica suficiente sem efeitos colaterais de longo prazo.

Em vez de focar apenas nos níveis séricos de 25(OH)D, diferentes grupos recentemente concluíram que, devido a diferenças epigenéticas e genéticas, a resposta imune individual à vitamina D3 é bastante complexa (CARLBERG, HAQ, 2018).

Entre outros fatores, isso depende da capacidade individual de converter a vitamina D em seu metabólito ativo 1,25(OH)2D e da interação com o VDR e os elementos de resposta (HOSSEIN-NEZHAD, SPIRA, HOLICK, 2013). Recentemente, foi demonstrado que há uma dissociação entre as ações biológicas calcêmicas e não calcêmicas da vitamina D3, especialmente nas funções envolvidas na atividade imune (SHIRVANI et al., 2019).

Neste contexto, a supressão do paratormônio (PTH) deve ser favorecida como um substituto para o status ideal de vitamina D, bem como o tratamento com vitamina D3 (MENDES et al., 2020).

No estudo realizado por Amon et al. (2022), os níveis de PTH diminuíram ao longo do tempo durante o tratamento com o Protocolo Coimbra dependendo da dose de vitamina D3 utilizada. Isso confirma os resultados preliminares do grupo de Coimbra (FINAMOR et al., 2013), durante um período de tratamento de seis meses com uma dose diária fixa de 35.000 UI de vitamina D3, os níveis de PTH diminuíram significativamente de $57,8 \pm 16,7$ para $28,9 \pm 8,2$ pg/mL e de $55,3 \pm 25,0$ para $25,4 \pm 10,7$ pg/mL em pacientes com psoríase e vitiligo, respectivamente.

Até onde se tem conhecimento, as doses utilizadas no estudo de Finamor et al. (2013) e Amon et al. (2022) são as mais altas administrada terapeuticamente a pacientes com distúrbios autoimunes diariamente por vários meses. Esses achados são consistentes com o ponto de vista de que é improvável que concentrações séricas de 25(OH)D inferiores a 750 nmol/L (300 ng/mL) causem toxicidade.

Aumentar a imunidade inata e adaptativa é uma vantagem significativa de altas doses de vitamina D3 para distúrbios autoimunes em vez do tratamento atual com drogas imunossupressoras (HOLLIS, WAGNER, 2013).

A suplementação de vitamina D3 em altas doses para pacientes com distúrbios autoimunes é concebivelmente vantajosa em relação ao tratamento com 1,25(OH)2D3 em relação aos efeitos calcêmicos mais baixos e controle mais eficiente da autoimunidade. A administração de análogos de 1,25(OH)2D3 ou da própria 1,25(OH)2D3 ultrapassa os mecanismos regulatórios críticos relacionados aos efeitos calciotrópicos da vitamina D, estimulando diretamente o VDR intestinal e a absorção de cálcio (FINAMOR et al., 2013).

Estudo recente realizado por McCullough, Lehrer e Amend (2019) avaliaram pacientes com doenças autoimunes que receberam de 20.000 a 50.000 UI/dia de vitamina D3. Não houve casos de hipercalcemia induzida por vitamina D3 ou quaisquer eventos adversos atribuíveis à suplementação em nenhum paciente. Três pacientes com psoríase apresentaram melhora clínica acentuada na pele usando 20.000 a 50.000 UI/dia. A análise de 777 pacientes testados recentemente (novos e de longo prazo) em D3 revelou 28,7% com níveis sanguíneos de 25-hidroxivitamina D3 (25OHD3) < 20 ng/ml, 64,1% < 30 ng/ml, um nível médio de 25(OH)D3 de 27,1 ng/ml, variando de 4,9 a 74,8 ng/ml. A análise de 418 pacientes internados no uso de D3 por tempo suficiente para desenvolver níveis sanguíneos de 25(OH)D3 > 74,4 ng/ml mostrou um nível médio de 25(OH)D3 de 118,9 ng/ml, variando de 74,4 a 384,8 ng/ml. O nível médio de cálcio sérico nesses 2 grupos foi de 9,5 (sem D3) versus 9,6 (D3), com variações de 8,4 a 10,7 (sem D3) versus 8,6 a 10,7 mg/dl (com D3), após exclusão de pacientes com outras causas de hipercalcemia. Os níveis médios de PTH intacto foram de 24,2 pg/ml (com D3) vs. 30,2 pg/ml (sem D3). Em resumo, a suplementação de longo prazo com vitamina D3 em doses variando de 5.000 a 50.000 UI/dia parece ser segura.

Em contraste, a administração de vitamina D3 aumenta as concentrações circulantes de 25(OH)D3, que então enfrenta diferentes mecanismos de controle renal e extrarrenal para a expressão e atividade da enzima 1 α -hidroxilase. A 1 α -hidroxilase renal sofre regulação negativa por feedback (associado com regulação positiva da 24-hidroxilase) pela produção de 1,25(OH)2D3 e a 1,25(OH)2D3 também está sob controle estrito de outros hormônios reguladores de cálcio e fosfato (PTH e FGF23) (HENRY et al., 2011).

Por outro lado, a disponibilidade de 25(OH)D3 para células imunes (cuja produção não é rigidamente controlada pelo fígado) pode ser o principal determinante da quantidade de 1,25(OH)2D3 produzida para efeitos autócrinos e parácrinos em locais de inflamação, onde a expressão local de citocinas pode, em vez disso, facilitar a conversão de 25(OH)D3 induzindo a expressão de 1 α -hidroxilase (CUSANO, THYS-JACOBS, BILEZIKIAN, 2011).

Até o momento, a pesquisa de acompanhamento de longo prazo deve procurar potenciais efeitos colaterais ainda desconhecidos relacionados ao tratamento com altas doses de vitamina D3 de uma amostra maior de indivíduos com distúrbios autoimunes. Estudos futuros também devem ter como objetivo desenvolver um método para definir a dose diária específica que compense os polimorfismos genéticos e outras características distintivas, proporcionando o maior efeito terapêutico contra a autoimunidade sem causar efeitos colaterais como hipercalcemia/hipercalcúria devido ao aumento da atividade osteoclástica.

A dose individual necessária para atingir os efeitos biológicos ideais da vitamina D pode estar relacionada não apenas a um único, mas também a múltiplos polimorfismos gênicos que afetam as hidroxilases da vitamina D, DBP e/ou VDR, bem como ao peso corporal, gordura corporal, idade, cor da pele, estação do ano, latitude e hábitos de exposição ao sol; o efeito terapêutico ideal na autoimunidade, além disso, deve exigir doses farmacológicas muito superiores às necessárias para medidas preventivas. Todas as intervenções com altas doses de vitamina D3 até agora aplicadas para tratar doenças autoimunes, incluindo a atual, usaram doses arbitrariamente selecionadas, sem levar em conta a potencialmente grande variabilidade de resistência aos benefícios e efeitos colaterais da vitamina D entre os pacientes participando do ensaio clínico.

Outra consideração se trata da dieta em que se postula a redução drástica de consumo de alimentos ricos em cálcio, como os derivados de leite, espécies diversas de oleaginosas, como amendoim e castanhas, redução de consumo de carnes e otimização de consumo de vegetais; igualmente, o consumo de pelo menos 2.5 litros de líquidos por dia, condição esta evidenciada nos estudos de Finamor et al. (2013) e Amon et al. (2022), evidências estas preconizadas pelo Protocolo Coimbra.

Considerações finais

Este estudo buscou sintetizar as informações disponíveis acerca dos benefícios do Protocolo Coimbra nas abordagens das doenças autoimunes, é pouca a literatura atualmente disponível em relação a altas doses de vitamina D para tratar estas manifestações, contudo, o que se pode compreender é que se trata de um procedimento bem tolerado ao que se refere a integridade da função renal e do metabolismo do cálcio.

Ao que se refere ao tratamento individualizado, sugere-se a continuação da utilização dos níveis séricos de PTH como biomarcador da resposta individual à vitamina D3, da capacidade individual de converter a vitamina D no metabólito ativo, da interação da 1,25(OH)2D com seu receptor e os elementos de resposta e finalmente a suplementação diferencial com vitamina D3.

Foi salientada a necessidade de adoção de condutas específicas relacionadas à dieta, como, evitar o consumo de alimentos rico em cálcio, como os laticínios e otimização de consumo de água, 2,5 litros diários; diante disso, a terapia com altas doses de vitamina D3 pode ser eficaz e segura para pacientes portadores de doenças autoimunes.

Referências

- AMON, U., et al. Safety Data in Patients with Autoimmune Diseases during Treatment with High Doses of Vitamin D3 According to the "Coimbra Protocol". **Nutrients**. v.14, n.8, p.1575, 2022.
- AMON, U., et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels in Patients with Skin Diseases Including Psoriasis, Infections, and Atopic Dermatitis. **Dermato-Endocrinology** n.10, p.e1442159, 2018
- BELLAN, M., et al Pathophysiological Role and Therapeutic Implications of Vitamin D in Autoimmunity: Focus on Chronic Autoimmune Diseases. **Nutrients**. n.12, p.789, 2020.
- CARLBERG, C., HAQ, A. The Concept of the Personal Vitamin D Response Index. **J. Steroid Biochem. Mol. Biol.** n.175, p.12–17, 2018.
- CARISTIA, S., et al. Vitamin D as a Biomarker of Ill Health among the Over-50s: A Systematic Review of Cohort Studies. **Nutrients**. n.11, P.2384, 2019.
- CHAROENNGAM, N., HOLICK, M.F. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. **Nutrients** n.12,p.2097, 2020.
- CUSANO, N.E., THYS-JACOBS, S., BILEZIKIAN, J.P. Hypercalcemia due to vitamin D toxicity. In: Feldman D, Pike JW, Adams JS, ed. Vitamin D. San Diego, CA: **Academic Press**, p.1381–1402, 2011.
- FINAMOR, D.C., et al. A Pilot Study Assessing the Effect of Prolonged Administration of High Daily Doses of Vitamin D on the Clinical Course of Vitiligo and Psoriasis. **Dermato-Endocrinology**. n.5, p.222–234, 2013.
- HENRY, H.L. Regulation of vitamin D metabolism. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab** n.25, p.531–41, 2011.
- HOLICK, M.F. Can You Have Your Cake and Eat It Too? The Sunlight D-Lema. **Br. J. Dermatol.** n.175, p.1129–1131, 2016.
- HOLICK, M.F., et al. Endocrine Society Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **J. Clin. Endocrinol. Metab.** n.96, p.1911–1930, 2011.
- HOLLIS, B.W., WAGNER, C.L. The Role of the Parent Compound Vitamin D with Respect to Metabolism and Function: Why Clinical Dose Intervals Can Affect Clinical Outcomes. **J. Clin. Endocrinol. Metab.** n.98, p.4619–4628, 2013.
- HOSSEIN-NEZHAD, A., SPIRA, A., HOLICK, M.F. Influence of Vitamin D Status and Vitamin D3 Supplementation on Genome Wide Expression of White Blood Cells: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. **PLoS ONE**. n.8, p.e58725, 2013.
- KAUFMAN, H.W., et al. SARS-CoV-2 Positivity Rates Associated with Circulating 25-Hydroxyvitamin D Levels. **PLoS ONE**. n.15, p.e0239252, 2020.

LEMKE, D., et al. Vitamin D Resistance as a Possible Cause of Autoimmune Diseases: A Hypothesis Confirmed by a Therapeutic High-Dose Vitamin D Protocol. **Front. Immunol.** n.12, p.655739, 2021.

MANZEL, A., et al. Role of “Western Diet” in Inflammatory Autoimmune Diseases. **Curr. Allergy Asthma Rep** n.14, p.404, 2014.

MCCULLOUGH, P.J., LEHRER, D.S., AMEND, J. Daily oral dosing of vitamin D3 using 5000 TO 50,000 international units a day in long-term hospitalized patients: Insights from a seven year experience. **J Steroid Biochem Mol Biol.** n.189, p.228-239, 2019.

MENDES, M.M., et al. Suppression of Parathyroid Hormone as a Proxy for Optimal Vitamin D Status: Further Analysis of Two Parallel Studies in Opposite Latitudes. **Nutrients.** n.12, p.942, 2020.

MOHER, D., et al. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **PLoS Med.** v.21, n.7, e1000097, 2009.

ROSE, N.R. Prediction and Prevention of Autoimmune Disease in the 21st Century: A Review and Preview. **Am. J. Epidemiol.** n.183, p.403–406, 2016.

ROSENBLUM, M.D., REMEDIOS, K.A., ABBAS, A.K. Mechanisms of human autoimmunity. **J Clin Invest.** v.125, n.6, p. 2228–2233, 2015.

SHAMSEER, L., MOHER, D., CLARKE, M, Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. **BMJ** n. 349: g7647, 2015.

SHIRVANI, A., et al. Disassociation of Vitamin D’s Calcemic Activity and Non-Calcemic Genomic Activity and Individual Responsiveness: A Randomized Controlled Double-Blind Clinical Trial. **Sci. Rep.** n.9, 2019

VEUGELERS, P., PHAM, T.-M., EKWARU, J. Optimal Vitamin D Supplementation Doses That Minimize the Risk for Both Low and High Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations in the General Population. **Nutrients.**n.7, p.10189–10208, 2015.

TROFINO, F.B. Coimbra Protocol, Stress and its influence on Autoimmune Diseases. **Medical and Research Publications,** v.6, 2023.