


A DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D RELACIONADA AO DESENVOLVIMENTO DE DOENÇAS AUTOIMUNES: UM ESTUDO BIBLIOMÉTRICO

Maria Isabelly Araújo Ferreira¹, Lívia Araújo Sousa¹, Luciana Clédina Bezerra Lopes¹, Jordânia Letícia Ferreira de Oliveira¹, Everson Vagner de Lucena Santos²

 <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n9p1690-1708>

Artigo recebido em 16 de Julho e publicado em 06 de Setembro de 2024.

RESUMO

A vitamina D é considerada, hoje, um hormônio esteróide, que tem como principal função a regulação do metabolismo ósseo, desempenhando, também, outras funções de relevância para o organismo humano, incluindo a modulação de respostas imunes, devido ao estímulo do sistema imunológico, estando relacionada, por exemplo, ao desenvolvimento de distúrbios autoimunes. O presente trabalho tem como objetivo analisar, por meio de uma análise bibliométrica, as publicações voltadas à relação da deficiência da vitamina D com o desenvolvimento das doenças autoimunes. Nesse contexto, foi realizada uma pesquisa bibliométrica quantitativa sobre a relação da vitamina D com as doenças autoimunes, utilizando-se os Descritores em Ciências da Saúde "Hypovitaminosis" e "Autoimmune diseases" no PubMed, BVS, e SciELO resultando em 56 artigos filtrados por critérios como acesso integral e publicação entre 2013 e 2023. Após leitura, 33 artigos foram escolhidos, sendo, por fim, 25 alinhados ao tema proposto. Uma nuvem de palavras foi gerada a partir dos resumos, destacando termos mais frequentes nos estudos analisados, utilizando o programa IRAMUTEQ. A produtividade teve uma média de 2,5 artigos por ano, com maior prevalência de pesquisas publicadas nos anos de 2018 e 2021, sendo os trabalhos publicados, principalmente, na Itália, e em um total geral de 22 revistas diferentes. É possível extrair dos estudos que nortearam a execução deste trabalho, a contemplação de que a hipovitaminose D contribui para a prevalência de algumas doenças autoimunes e de seus efeitos imunomodulatórios. Portanto, é possível notar controvérsias entre alguns autores acerca do tema, o que ressalta a importância de mais estudos, a fim de melhor elucidação dessa temática e de ampliação da discussão acerca de quais condutas devem ser tomadas para atenuar a consequência advindas dessa associação entre deficiência de vitamina D e doenças autoimunes.

PALAVRAS-CHAVE: Doença autoimune; Hipovitaminose; Vitamina D.



VITAMIN D DEFICIENCY RELATED TO THE DEVELOPMENT OF AUTOIMMUNE DISEASES: A BIBLIOMETRIC STUDY

ABSTRACT

Vitamin D is today considered a steroid hormone, whose main function is the regulation of bone metabolism, also performing other functions of relevance to the human body, including the modulation of immune responses, due to the stimulation of the immune system, being related, for example, to the development of autoimmune disorders. The present work aims to analyze, through a bibliometric analysis, publications focused on the relationship between vitamin D deficiency and the development of autoimmune diseases. In this context, a quantitative bibliometric research was carried out on the relationship between vitamin D and autoimmune diseases, using the Health Sciences Descriptors "Hypovitaminosis" and "Autoimmune diseases" in PubMed, BVS, and SciELO resulting in 56 articles filtered by criteria such as full access and publication between 2013 and 2023. After reading, 33 articles were chosen, finally 25 aligned with the proposed theme. A word cloud was generated from the abstracts, highlighting the most frequent terms in the studies analyzed, using the IRAMUTEQ program. Productivity had an average of 2,5 articles per year, with a higher prevalence of research published in 2018 and 2021, with the works being published mainly in Italy, and in a total of 22 different journals. It is possible to extract from the studies that guided the execution of this work, the contemplation that hypovitaminosis D contributes to the prevalence of some autoimmune diseases and their immunomodulatory effects. Therefore, it is possible to notice controversies between some authors on the topic, which highlights the importance of further studies, in order to better elucidate this topic and expand the discussion about what actions should be taken to mitigate the consequences arising from this association between disability of vitamin D and autoimmune diseases.

KEYWORDS: Vitamin D, Hypovitaminosis, Autoimmune disease.



INTRODUÇÃO

A vitamina D é considerada, hoje, um hormônio esteroide, originado do colesterol e sua obtenção ocorre por meio da alimentação e, principalmente, da exposição à luz. Esse hormônio tem que passar por reações na pele, no fígado e nos rins para se transformar no produto ativo, o 1,25-di-hidroxicolecalciferol. Inicialmente, na pele, ocorre a conversão do 7-deidrocolesterol em vitamina D3 (coleciferol) pela radiação ultravioleta B. Em seguida, no fígado, sofre hidroxilação para criar 25-hidroxicolecalciferol (calcidiol), a qual é convertido, nos rins, através de mais uma hidroxilação, em 1,25-di-hidroxicolecalciferol (calcitriol), a forma ativa, de acordo com Peruzzi *et al.* (2022).

Há muito tempo, esse hormônio é reconhecido como um importante regulador da homeostase óssea, tendo como função principal a mediação do metabolismo do cálcio, segundo Infantino *et al.* (2022), mantendo as concentrações adequadas de cálcio e fósforo no organismo, de modo a assegurar as funções metabólicas. Para esse fim, atua na absorção intestinal de fósforo e cálcio, na mobilização do íon cálcio na presença do paratormônio (PTH) e no aumento da absorção renal de cálcio, garantindo o metabolismo ósseo.

Ademais, após diversos estudos, sabe-se que a vitamina D desempenha diversas outras funções de relevância para o organismo humano, controlando mecanismos inerentes à manutenção da homeostase sistêmica, tais como equilíbrio das funções celulares, controle do metabolismo da insulina, regulação de sistemas importantes do organismo, por exemplo, o cardiovascular, incluindo a modulação de respostas imunes inatas e adaptativas, devido ao estímulo do sistema imunológico, conforme Sukharani *et al.* (2021).

Nota-se que essa atuação no sistema imunológico ocorre em razão do calcitriol modular a atividade de todas as células desse sistema que expressam o receptor para a vitamina D (VDR), possuindo um papel imunorregulador, ao inibir a maturação e a migração das células dendríticas e sua produção de citocinas e quimiocinas pela ligação ao VDR. Com isso, cessa a produção de citocinas pró-inflamatórias, estimula a produção de citocinas anti-inflamatórias, diminui a expressão dos complexos de histocompatibilidade das classes I e II, além de inibir a diferenciação dos linfócitos B e a produção de anticorpos, como citado por Martinis *et al.* (2021).

Por esse motivo, a deficiência de vitamina D, além de associar-se à desregulação do metabolismo do cálcio e da saúde óssea, está relacionada ao aumento significativo do risco de infecções e do desenvolvimento de diversas doenças, incluindo as autoimunes, como diabetes mellitus tipo 1, tireoidite de Hashimoto, esclerose múltipla, doença celíaca, lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide, em conformidade com Sukharani *et al.* (2021). Sendo



considerada, portanto, um problema de saúde pública, tornando-se uma das deficiências nutricionais mais prevalentes.

Sabe-se que as doenças autoimunes são caracterizadas pelo ataque do sistema imunológico aos tecidos saudáveis do próprio corpo, por meio da produção de anticorpos contra os componentes do organismo, os quais tornam-se considerados como invasores. Embora as causas dessas doenças ainda não sejam efetivamente conhecidas, existem hipóteses de que fatores externos possam desencadear essas condições, especialmente, quando há prevalência de predisposição genética, de acordo com a Sociedade Brasileira de Reumatologia (2022). A partir disso, muitos estudos estão voltados a esclarecer como as funções da vitamina D, principalmente a de modulação do sistema imune, inato e adaptativo, afetam o desenvolvimento geral de vários distúrbios autoimunes.

Assim, essa pesquisa se mostra relevante na contribuição ao tema pelo fato da deficiência de vitamina D ser muito prevalente na sociedade, podendo causar diversas disfunções graves no organismo, uma vez que esse hormônio está responsável pela regulação do metabolismo de vários sistemas importantes do corpo humano, estando relacionado, como explicitado, ao desenvolvimento de distúrbios preocupantes, como os autoimunes.

Dessa forma, o presente trabalho tem como objetivo analisar, por meio de uma análise bibliométrica, as publicações voltadas à relação da deficiência da vitamina D com o desenvolvimento das doenças autoimunes, associando a sua função de regulação do sistema imunológico com as alterações ocorridas nesses distúrbios.

MATERIAIS E MÉTODOS

Conduziu-se uma pesquisa de cunho quantitativo utilizando a metodologia bibliométrica, uma abordagem analítica voltada para examinar a produção científica e mapear publicações em uma área específica. A bibliometria, guiada por três princípios fundamentais - a Lei de Lotka, que trata da concentração autoral; a Lei de Bradford, que discorre sobre a dispersão de periódicos; e a Lei de Zipf, que exemplifica o princípio do menor esforço na repetição de palavras pelos autores - foi empregada como instrumento.

Essa metodologia permitiu a quantificação e caracterização do conjunto de artigos, possibilitando a identificação de temas recorrentes e estabelecendo conexões com o objeto de estudo. Inicialmente, o enfoque foi dado ao tema "Deficiência de vitamina D relacionada ao desenvolvimento de doenças autoimunes", e os Descritores em Ciências da Saúde (DeCs)

"Hypovitaminosis" e "Autoimmune diseases" foram escolhidos utilizando o operador booleano AND.

A pesquisa foi realizada em acervos indexados na BVS Brasil, SciELO e PubMed, selecionada por sua ampla disponibilidade de artigos, que engloba publicações internacionais. Após a análise dos descritores em ciências da saúde, identificaram-se 56 artigos, sendo esses filtrados por critérios como acesso integral e gratuito, além da publicação no intervalo de 2013 a 2023.

Dos 56 artigos iniciais, 33 foram selecionados após leitura, e dentre esses, 25 foram escolhidos por sua afinidade com o tema proposto. Os critérios de exclusão abordaram a falta de acesso integral ao texto, a não abordagem da temática escolhida, a publicação anterior a 2013 e a falta de relevância para o objeto de estudo.

Além disso, realizou-se a geração de uma nuvem de palavras a partir dos resumos de cada artigo, utilizando o programa IRAMUTEQ, evidenciando os termos mais prevalentes nas análises dos estudos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com base nas publicações que foram selecionadas por terem atendidos os critérios de elegibilidade, conforme as estratégias de busca, o Quadro 1 abaixo contém as informações correspondentes à quantidade de artigos, títulos dos estudos, autores, revistas, país de publicação e ano da publicação.

Na pesquisa, utilizou-se como lapso temporal o período compreendido de 2013 a 2023 (10 anos), de modo a proporcionar a verificação da produção científica e disseminação de conhecimento sobre o tema para a realização desta revisão bibliométrica.

Quadro 1: Caracterização geral dos artigos selecionados.

Número	Título	Autores	Revista	País de publicação	Ano
01	Klotho and vitamin D in multiple sclerosis: an Italian study	Scazzone, C. et al	Arch Med Sci	Itália	2020
02	Association of serum vitamin D levels with chronic disease and mortality	OSORIO-LANDA, Hillary K. et al.	Nutrição Hospitalar	México	2020
03	Hypovitaminosis D influences the clinical presentation of immunological thrombocytopenia in children with newly diagnosed disease	PETROVIC et al	Revista de Medicina Clínica	Croácia	2019
04	The immunological implication of new vitamin D metabolism.	Bivona, Giulia; Agnello, Luísa ; CIACCIO,	Cent Eur J Immunol	Itália	2018



**A DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D RELACIONADA AO DESENVOLVIMENTO DE DOENÇAS
AUTOIMUNES: UM ESTUDO BIBLIOMÉTRICO**

Ferreira *et. al.*

		Marcello			
05	Deficiência de vitamina D em crianças aragoneses saudáveis.	Martínez Redondo, Inés et al	Ciências da Nutrição	Europa	2018
06	Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians	SAGGESE, Giuseppe et al	Ital. J Pediatr	Italia	2018
07	Health Risks of Hypovitaminosis D: A Review of New Molecular Insights	Caccamo, Daniela et al	International Journal of Molecular Sciences	Itália	2018
08	Prevalence of vitamin D levels in patients with autoimmune diseases in Ecuador: A retrospective study / Prevalence of vitamin D in patients with autoimmune diseases in Ecuador: a retrospective study	Maldonado, Génessis; Guerrero, Roberto; Rios, Carlos	<i>Rev. reumatol</i>	Equador	2017
09	Anti-Inflammatory Effects of 1,25(OH) ₂ D/Calcitriol in T Cell Immunity: Does Sex Make a Difference?	Peruzzu, Daniela	International journal of molecular sciences	Suíça	2022
10	Vitamin D status in men with psoriatic arthritis: a case-control study	Petho, Z. <i>et al.</i>	Osteoporos Int	Inglaterra	2015
11	Vitamin D and skeletal health in autoimmune bullous skin diseases: a case control study.	Marzano, A. V. <i>et al.</i>	Orphanet journal of rare diseases.	Inglaterra	2015
12	Influência da vitamina D na saúde humana	de Oliveira, V. <i>et al.</i>	Acta bioquím. clín. latinoam	Brasil	2014
13	Vitamin D in "early" primary Sjögren's syndrome: does it play a role in influencing disease phenotypes?	Baldini, C. <i>et al.</i>	Rheumatology international.	Alemanha	2014
14	Vitamin D Deficiency in the Gulf Cooperation Council: Exploring the Triad of Genetic Predisposition, the Gut Microbiome and the Immune System.	Singh.P, Kumar.M, Al Khodor.S	Frontiers in Immunology	Qatar	2019
15	Determinants of vitamin d levels in children and adolescents with down syndrome.	Stagi. S, Lapi. E, Romano. S, Bargiacchi. S, Brambilla. A, Giglio. S, Seminara. S, De Martino. M	International Journal of Endocrinology	Itália	2020
16	Vitamin D deficiency and its association with thyroid disease.	Mackawy. AM, Al-Ayed. BM, Al-Rashidi. BM	International Journal of Health Sciences	Arábia Saudita	2013
17	Association Between Rheumatoid Arthritis and Serum Vitamin D Levels.	Sukharani. N, Dev. K, Rahul. F, Bai. P, Ali. A, Avinash. F, Kammawal. Y,	Cureus	Paquistão	2021



**A DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D RELACIONADA AO DESENVOLVIMENTO DE DOENÇAS
AUTOIMUNES: UM ESTUDO BIBLIOMÉTRICO**

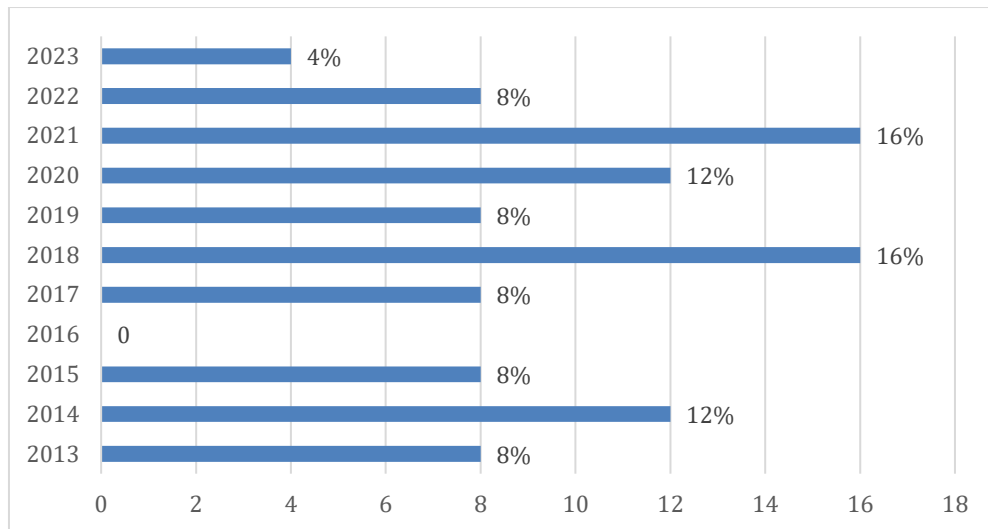
Ferreira *et. al.*

		Kumar. N, Rizwan. A			
18	Serum Vitamin D as a Marker of Impaired Information Processing Speed and Early Disability in Multiple Sclerosis Patients.	Virgilio. E, Vecchio. D, Crespi. I, Barbero. P, Caloni. B, Naldi. P, Cantello. R, Dianzani. U, Comi. C	Brain Sciences	Itália	2021
19	Vitamin D and diabetes mellitus: an update 2013	Griz. L H M, Bandeira. F, Gabbay. M A L, Dib. S A, Carvalho. E F de	Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia	Brasil	2014
20	Infections and Autoimmunity-The Immune System and Vitamin D: A Systematic Review.	Wimalawasana, Sunil	Nutrients	Estados Unidos	2023
21	Role of Vitamin D in Celiac Disease and Inflammatory Bowel Diseases.	Infantino, Claudia <i>et al.</i>	Nutrients	Itália	2022
22	Vitamin D Deficiency, Osteoporosis and Effect on Autoimmune Diseases and Hematopoiesis: A Review.	De Martinis, Massimo <i>et al.</i>	International journal of molecular sciences	Itália	2021
23	Dualities of the vitamin D in systemic sclerosis: a systematic literature review.	Scheneider, Laiana <i>et al.</i>	Advances in rheumatology	Brasil	2021
24	Superiority of a High Loading Dose of Cholecalciferol to Correct Hypovitaminosis D in Patients with Inflammatory/Autoimmune Rheumatic Diseases	PIER PAOLO SAINAGHI, <i>et al.</i>	J Rheumatol	Itália	2013
25	Pediatric Hypovitaminosis D: Molecular Perspectives and Clinical Implications	Rafiu Ariganjoye	Global pediatric health	Arábia Saudita	2017

Fonte: Dados de Pesquisa, 2023.

Tomando como base os anos de publicação, é importante analisá-los de forma quantitativa. Como exposto no gráfico 1, tem-se que a maior quantidade de periódicos publicados se deu em 2018 e 2021, sendo o ano de destaque de publicação e correspondendo a 16% (n=4) cada, logo depois, o ano de 2014 e 2020, representando 12% (n=3). Em seguida, os anos de 2013, 2015, 2017, 2019, 2022, equivalentes a 8% (n=2) cada. Por conseguinte, o ano de 2023 representou 4% (n=1) dentre as publicações selecionadas.

Gráfico 1: Percentual de artigos publicados referente aos anos de 2013 a 2023.

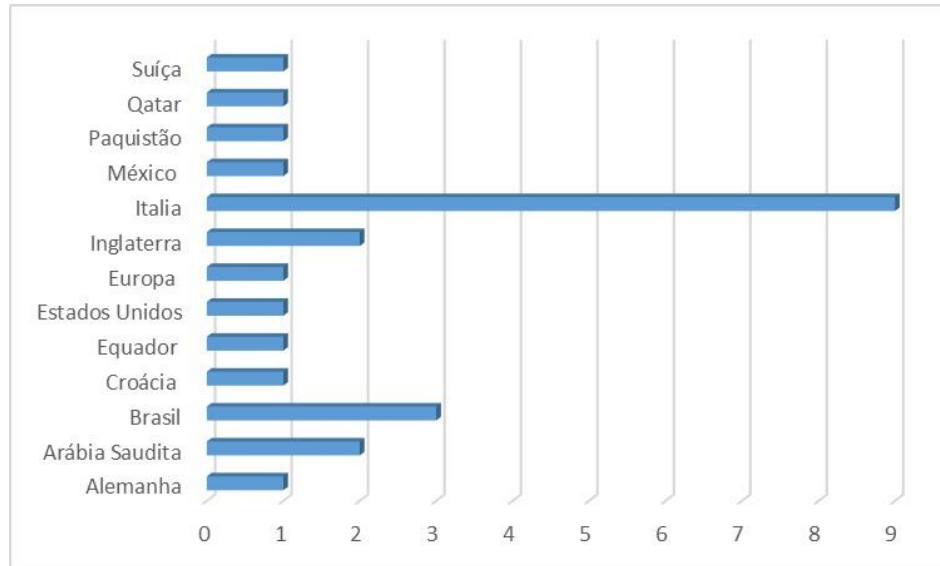


Fonte: Dados de pesquisa, 2023.

Ademais, é possível notar que ao analisar esse período, a produção de artigos referente ao assunto abordado oscila de um ano para o outro, sendo 2,5 artigos por ano como a média de produtividade. Vale ressaltar a importância do tema, uma vez que a deficiência ou insuficiência de vitamina D é considerada um problema de relevância e importância de saúde pública de âmbito global, pois afeta milhões de pessoas de diversos grupos etários em todo o mundo, quer seja, nos países desenvolvidos como nos subdesenvolvidos. Embora seja um agravamento a nível mundial, a Organização Mundial de Saúde (OMS) não declarou ainda se tratar de uma emergência sanitária para alertar a população sobre essa deficiência de vitamina D.

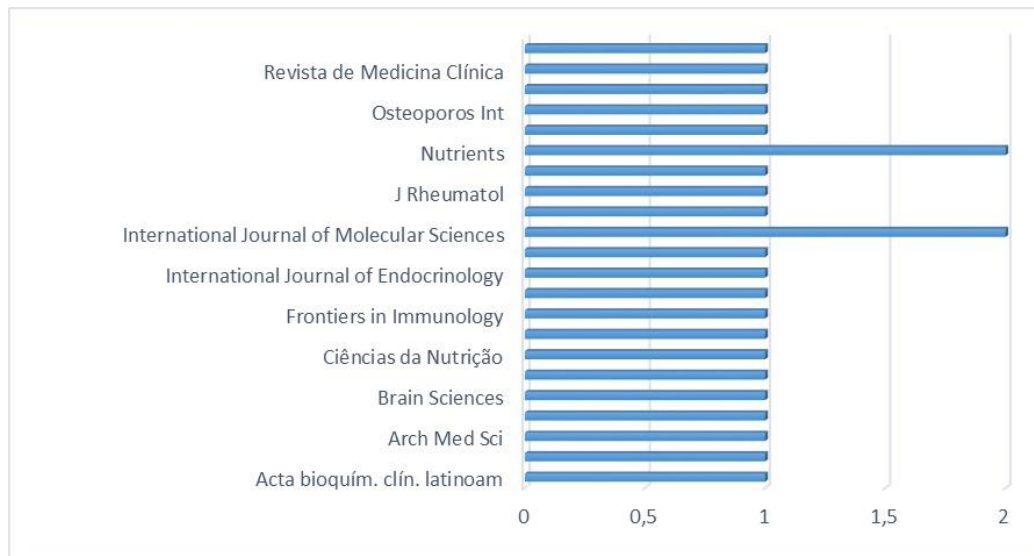
Ao analisar os dados colhidos na bibliometria, expostos no gráfico 2, pode-se verificar que a Itália teve maior relevância em publicações, atingindo 9 na quantidade total de 25. Além disso, como exibido no gráfico 3, os trabalhos foram publicados em 22 revistas diferentes, sendo a mais relevante em número de publicação a “International journal of molecular sciences” com um número de 2 artigos. Ademais, como apresentado no gráfico 4, nota-se maior prevalência de artigos escritos no idioma inglês.

Gráfico 2: Quantidade de artigos de acordo com o país de origem.



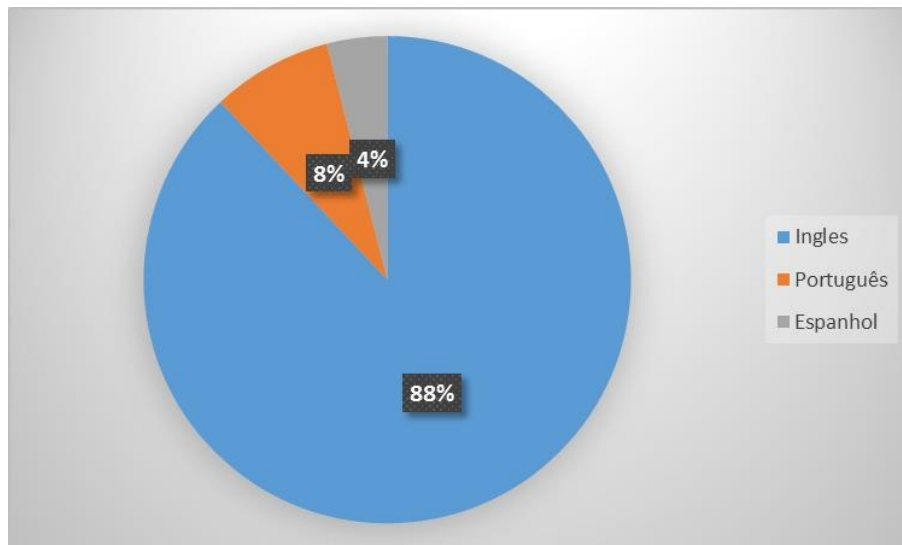
Fonte: Dados de pesquisa, 2023.

Gráfico 3: Quantidade de artigos de acordo com a revista de publicação



Fonte: Dados de pesquisa, 2023.

Gráfico 4: Percentual de artigos em relação ao idioma



Fonte: Dados de pesquisa, 2023.

Com o avanço dos estudos e pesquisas ao longo desse tempo acerca do papel da vitamina D, descobriu-se que além de ser uma vitamina, esta passou a ser considerada um pró-hormônio esteróide, com efeito no metabolismo do organismo. Assim, os baixos níveis de vitamina D, como a hipovitaminose D, ocasionam ao paciente o surgimento de doenças que afetam tanto o sistema imunológico, como também, o desenvolvimento ósseo e muscular, dentre elas estão lúpus eritematoso sistêmico, diabetes mellitus tipo 1, doença inflamatória intestinal, artrite reumatóide, encefalomielite alérgica e tireoide autoimune.

Os motivos para esses baixos níveis incluem, principalmente, ingestão baixa de alimentos ricos em vitamina D, o corpo totalmente coberto, indivíduos detentores de mutações gênicas, como também, limitada exposição à luz ultravioleta B (considerada, por sua vez, a principal fonte).

O 1,25-dihidroxicolecalciferol é o metabólito mais ativo da vitamina D, bem como um potente modulador imunológico essencial para combater patógenos, e a funcionalidade das células imunológicas dependem da geração adequada de calcitriol dentro delas, conforme Wimalawasana (2023). O calcitriol ativa os receptores de vitamina D (VDR α) do citosol após a translocação para o núcleo para modular funções genômicas, modelando mais de 1200 genes, e atua como moléculas sinalizadoras para suas ações não genômicas, como efeitos de sinalização de membrana autócrina e parácrina.

Conforme Martinis, *et al.* (2021), essa ligação determina a interrupção da diferenciação e maturação das células dendríticas e, portanto, a produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-12 e IL-23) e do fator de necrose tumoral- α (TNF- α), bem como aumenta a produção de citocinas anti-inflamatórias (IL-8 e IL-10), além de diminuir a expressão dos principais complexos de histocompatibilidade das classes I e II e de moléculas



co-estimuladores de superfície (CD40, CD80, CD83 e CD86) e inibir a diferenciação de células B em células plasmáticas e sua produção de anticorpos. A vitamina D também pode atuar em linfócitos T ativados que expressam VDR reduzindo a atividade de Th1 e Th17, promovendo a diferenciação de Th2 em CD4+ produzindo IL-4. O calcitriol também promove a atividade das células reguladoras, suprimindo a resposta imune.

Sob um prisma mais prático, o calcitriol reduz a inflamação e estresse oxidativo através de diversos mecanismos, a princípio, suprimindo as citocinas inflamatórias e, posteriormente, a ativação de células imunes, como as células T e B, macrófagos e células dendríticas, além da produção de peptídeos antimicrobianos e anticorpos, conforme Wimalawasana (2023). Por conseguinte, baixos níveis de vitamina D resultam em um sistema imunológico deficitário em realizar a resposta autoimune, podendo agravar casos de doenças autoimunes preexistentes.

Consoante a Martinis, *et al.* (2021), a correlação entre a deficiência de 25(OH)D e doenças autoimunes é particularmente evidente na artrite reumatoide (AR), lúpus eritematoso sistêmico (LES), artrite psoriática (APs), esclerose sistêmica (ES) e doença inflamatória intestinal (DII), e é responsável por um risco aumentado de osteoporose secundária. Nesse sentido, conforme Sainaghi *et al.* (2013), a correção completa da hipovitaminose D é importante no manejo de pacientes com doenças reumáticas, principalmente naqueles com doença inflamatória/autoimune, pois apresentam maior risco de osteoporose. Sob essa ótica, a vitamina D inibe direta e indiretamente as ações das glândulas paratireoides, com os baixos níveis plasmáticos de 25(OH)D estando associados ao hiperparatireoidismo secundário devido ao aumento da síntese e secreção de PTH, que causam estimulação deletéria da renovação óssea. Assim como Maldonado *et al.* (2017), observou-se aumento da prevalência de hipovitaminose D em pacientes da área de reumatologia, pois a suplementação de vitamina D em condições reumáticas é fundamental.

Conforme expõe Ariganjoye (2017), a deficiência de vitamina D resulta numa redução na absorção intestinal de cálcio e numa diminuição da concentração sérica de cálcio e, posteriormente, numa diminuição da concentração sérica de fosfato (devido à redução na reabsorção renal desse íon) e numa elevação da fosfatase alcalina com um aumento da concentração sérica de PTH para neutralizar e restaurar a baixa concentração sérica de cálcio. Entretanto, com a redução progressiva da 25(OH) vitamina D, ocorre hiperparatireoidismo secundário com piora da hipocalcemia e hipofosfatemia.

De acordo com Infantino *et al.* (2022), existem duas formas principais de vitamina D: VD2 (ergocalciferol) e VD3 (colecalciferol). O VD2 está presente em alguns alimentos,



principalmente na carne de peixes gordurosos e leveduras, cogumelos secos ao sol e plantas. A ingestão dietética de VD2 é geralmente muito baixa para garantir a cobertura mínima das necessidades de VD. Todavia, as populações obtêm a maior parte da VD do VD3 que é produzido na pele por meio do 7-deidrocolesterol, que consiste em um intermediário na síntese do colesterol, após exposição à luz ultravioleta B (UVB) do sol. Deve-se levar em consideração ainda, importantes fatores influenciadores da síntese de vitamina D na pele, como: duração de exposição solar, a idade, cor da pele, uso de protetor solar, latitude, horário e estação do ano.

Em concordância com Schneider *et al.* (2021), no que se refere ao diagnóstico de hipovitaminose D, este é baseado nos níveis séricos de 25(OH)D e não há consenso quanto aos valores ideais que devem ser adotados. Diversos especialistas concordam em definir a deficiência de vitamina D como níveis séricos abaixo de 10 ng/ml, entretanto não é considerada universal, uma vez que há autores que sugerem níveis de deficiência inferiores a 20 ng/ml (50nmol/l), levando em consideração as variações regulatórias do PTH.

Consoante a Marzano *et al.* (2019), a suplementação de vitamina D pode melhorar doenças autoimunes associadas à sua deficiência, como pênfigo vulgar (PV) e pênfigo bolhoso (PB). Levando em consideração as propriedades imunomoduladoras da vitamina D, uma vez que constatou-se a correlação inversa entre os níveis de 25OHVitD e a intensidade da doença, conforme avaliado pelo escore ABSIS, sustenta ainda que os baixos níveis de vitamina D, e, mais notavelmente, a hipovitaminose D grave, podem desempenhar um papel na exacerbação da resposta autoimune em doenças bolhosas.

Em outro plano, o risco de Diabetes Mellitus tipo I (DM1) foi significativamente reduzido (em quase 33%) em crianças que receberam suplementos de vitamina D na primeira infância, em comparação com crianças não suplementadas. Além disso, a suplementação de vitamina D durante a gravidez e a primeira infância reduz o risco de desenvolver DM1 e autoimunidade das células das ilhotas pancreáticas com 1 ano de idade. No entanto, o papel da hipovitaminose D na progressão da doença não está bem definido. Já Griz *et al* (2014), afirma que a intolerância à glicose e deficiência de vitamina D são precursores da diabetes mellitus do tipo 2, por conseguinte, a restauração dos níveis de vitamina D pode amenizar o risco de diabetes mellitus do tipo 1. Embora os estudos observacionais revelam uma relação forte entre diabetes mellitus e vitamina D, os ensaios clínicos randomizados com suplementação da vitamina são de curta duração, com número reduzido de pacientes e pequenas doses de suplementação, não sendo possível ter conclusões definitivas no sentido de que os níveis ideais de vitamina D previnem a diabetes mellitus.



É digno de nota, além disso, que a suplementação com colecalciferol oral foi considerada ineficaz no aumento das concentrações séricas de 25 (OH) D e que na LES a suplementação de vitamina D é considerada ineficaz na progressão da doença, segundo Binova *et al.* (2018).

O artigo de Singh *et al* (2019) buscou estudar se a vitamina D, mediada por VDR, VDBP e Cyp27B1 tem um impacto fisiológico variado no corpo humano, na função da barreira intestinal e na contribuição para a homeostase entérica. A partir de estudos desenvolvidos nos países pertencentes ao Conselho de Cooperação do Golfo (CCG), ficou demonstrado que níveis baixos desse hormônio podem estar relacionados ao desenvolvimento de doenças e, por os níveis da vitamina D serem um fator modificável, os potenciais benefícios terapêuticos de suplementá-la na prevenção de doenças e na manutenção de uma microbiota saudável são inegáveis. Contudo, a deficiência generalizada de vitamina D nos países do CCG exige discussão sobre a inclusão de testes de vitamina D como parte das práticas clínicas de rotina.

O estudo de Stagi *et al* (2020) teve como objetivo fazer uma avaliação da 25 (OH)D em crianças e adolescentes com Síndrome de Down, em que ficou demonstrada uma elevada prevalência de hipovitaminose D nestes pacientes, por causa da redução da ingestão alimentar e dos níveis de atividade em ambientes abertos. É importante avaliar a profilaxia da vitamina D nessas pessoas, principalmente, em obesos com antecedentes de doenças autoimunes.

No artigo de Mackawy *et al* (2013), mostrou-se que pessoas com hipotireoidismo sofrem de hipovitaminose D associada com hipocalcemia, a qual está intimamente ligada ao grau e gravidade do hipotireoidismo. Com isso, é necessário fazer a suplementação, como também, o rastreamento da vitamina D e dos níveis séricos de cálcio nestes pacientes.

Na pesquisa de Virgilio *et al* (2021), defendeu-se a hipótese de que a Esclerose Múltipla tem ligação com a hipovitaminose D, uma vez esse hormônio é o responsável por reduzir a inflamação do Sistema Nervoso Central e promover a sobrevivência neuronal, logo, os baixos níveis podem afetar a integridade neuroaxonal e o sistema imunológico, de modo a contribuir para efeitos de curto prazo na homeostase celular e efeitos de longo prazo na perda neuronal. Logo, essas pessoas com Esclerose Múltipla nessa situação, podem sentir, no momento do diagnóstico, lentidão da velocidade lenta de processamento de informações, impactando bruscamente na qualidade de vida. Já em Binova *et al* (2018), foram realizados estudos em pacientes com Esclerose Múltipla, e ficou demonstrado que a suplementação de vitamina D teve um efeito na redução de lesões realçadas por gadolínio, porém o papel da vitamina D na patogênese das doenças autoimunes é muito controverso, pois não está claro se

a hipovitaminose D é uma consequência ou a causa da autoimunidade. É muito incerto se o efeito da suplementação de vitamina D realmente é benéfico devido à falta de estudos sobre o assunto.

O artigo de Petrovic *et al* (2019) investigou que crianças com Trombocitopenia Imune (PTI), geralmente, têm hipovitaminose D e que essa é quem influencia na gravidade da PTI. Contudo, é necessário fazer mais estudos, especialmente, randomizados e controlados, para investigar a relação da incidência e gravidade da Trombocitopenia Imune com a 25(OH)D. E para saber se a suplementação da vitamina D serve como um uma opção de tratamento da PTI.

Em seu estudo, Giuseppe *et al* (2018) busca representar a opinião consensual de especialistas de uma revisão da literatura existente e destinando principalmente a pediatras que atuam em ambientes hospitalares ou de cuidados primários. Seu principal objetivo é fornecer recomendações sobre a prevenção e tratamento da deficiência de vitamina D em crianças e adolescentes italianos (0-18 anos), tendo em conta os efeitos esqueléticos e extra esqueléticos da vitamina D e os fatores de riscos potenciais em subgrupos específicos de crianças.

Segundo Caccamo *et al* (2018), a vitamina D possui várias ações genômicas e assim a capacidade de regular a transcrição genética através da ligação do VDR. O RXR é um complexo heterodímero capaz de se ligar a elementos específicos de resposta à vitamina D (VDRE), ativando ou inibindo a transcrição em vários processos celulares. Por estar envolvido em inúmeras funções vitais no organismo este artigo buscou discutir o uso de seus análogos conhecidos, para facilitar a suplementação e melhorar a qualidade de vida visando todas as faixas etárias de vida.

Em seu estudo Redondo *et al* (2019) visou conhecer a concentração de vitamina D em uma população pediátrica saudável e a analisar os fatores de influência, assim como a situação profilática da vitamina D bem como suas benesses.

A pesquisa de Scazzone *et al* (2020) buscou encontrar associações entre alelos e genótipos e esclerose múltipla, porém nenhum dado concreto foi verificado. Como também, não foram detectadas diferenças significativas entre pacientes com Esclerose Múltipla e controles utilizando modelos genéticos dominantes e recessivos. Entre os pacientes com EM, a análise não revelou qualquer efeito deles no curso da doença, apenas evidenciou que os níveis séricos de 25(OH)D₃ foram significativamente mais baixos em pacientes com EM do que em controles.

Osório-Landa *et al* (2020) buscou determinar a associação dos níveis séricos de 25-hidroxitamina D com os parâmetros clínico-bioquímicos e o risco de mortalidade na doença crônica. Em seus resultados foram verificados que há uma relação entre os níveis de 25-(OH)-D3 e o controle glicêmico, o índice de massa corporal, a doença autoimune e o risco de mortalidade. Porém, a hipovitaminose D desempenha um papel de causa ou construção de uma consequência das enfermidades crônicas.

A lei bibliométrica, Lei de Zipf, é relacionada à frequência de ocorrência das palavras. Por meio do software Iramuteq foi construída a nuvem de palavras (Figura 1) criada a partir dos resumos dos artigos selecionados, sendo possível extrair dos estudos que nortearam a execução deste trabalho, a contemplação prática das palavras que tiveram maior importância para o tema escolhido, uma que vez ficou evidenciado que a hipovitaminose D contribui para a prevalência de algumas doenças autoimunes e de seus efeitos imunomodulatórios. Nesse viés, as palavras que mais se repetiram foram: vitamina, hipovitaminose, paciente, estudo, autoimunes, controle, resultado.

Figura 1: Nuvem de palavras.



Fonte: Dados de pesquisa, 2023.



CONCLUSÃO

Conclui-se, portanto, que produtividade teve uma média de 2,5 artigos por ano, com maior prevalência de pesquisas publicadas nos anos de 2018 e 2021 sendo os trabalhos publicados, principalmente, na Itália, e em um total geral de 22 revistas diferentes, com a “International journal of molecular sciences” sendo a mais relevantes em número de publicação (n=2).

Verifica-se, também, que há um número pequeno de artigos publicados no Brasil e em língua portuguesa, sendo a maioria publicada na Europa. O que torna possível refletir a necessidade de maior importância da sociedade científica brasileira à temática, uma vez que também há grande prevalência de deficiência de vitamina D no país.

Além disso, a maioria das pesquisas destacou a relação da vitamina D não apenas com metabolismo ósseo, mas também com diversos outros sistemas do organismo, com enfoque no sistema imunológico. Ademais, nota-se nesta bibliometria, por meio da maioria das pesquisas analisadas acerca da fisiopatologia dos distúrbios e da vitamina D, que a falta desse hormônio está associada ao surgimento de doenças autoimunes.

Por fim, ainda há controvérsias entre alguns autores acerca dessa relação, o que ressalta a importância de mais estudos, a fim de melhor elucidação dessa temática, que possui um grande impacto na sociedade, de modo a ampliar a discussão acerca de quais condutas devem ser tomadas para atenuar a consequência advindas dessa associação entre deficiência de vitamina D e doenças autoimunes.

REFERÊNCIAS

ARIGANJOYE, R. Pediatric hypovitaminosis D: molecular perspectives and clinical implications. **Global Pediatric Health**, v. 4, p. 2333794X16685504, 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28229097/>> Acessado em: 17 de novembro de 2023.

BALDINI, C.; *et al.* Vitamin D in “early” primary Sjögren’s syndrome: does it play a role in influencing disease phenotypes? **Rheumatology international**, v. 34, p. 1159-1164, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24097207/>> Acessado em: 17 de novembro de 2023.

BIVONA, G.; AGNELLO, L.; CIACCIO, M. The immunological implication of the new vitamin D metabolism. **Central European Journal of Immunology**, v. 43, n. 3, p. 331-334, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6305614/>> Acessado em: 17 de novembro de 2023.

CACCAMO, D.; *et al.* Health risks of hypovitaminosis D: a review of new molecular insights. **International journal of molecular sciences**, v. 19, n. 3, p. 892, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5877753/>> Acessado em: 17 de novembro de 2023.



DE MARTINIS, M. *et al.* Vitamin D deficiency, osteoporosis and effect on autoimmune diseases and hematopoiesis: a review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 16, pág. 8855, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8396272/>> Acessado em: 17 de novembro de 2023.

DE OLIVEIRA, V. *et al.* Influência da vitamina D na saúde humana. **Acta bioquím. clín. latinoam.**, La Plata, v. 48, n. 3, p. 339-347, set. 2014. Disponível em <http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572014000300007&lng=es&nrm=iso>. Acessado em: 17 de novembro de 2023.

GRIZ, L. H. M. *et al.* Vitamin D and diabetes mellitus: an update 2013. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 58, p. 1-8, 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24728158/>> Acessado em: 17 de novembro de 2023.

INFANTINO, C. *et al.* Papel da vitamina D na doença celíaca e nas doenças inflamatórias intestinais. **Nutrients**, v. 14, n. 23, pág. 5154, 2022. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9735899/>> Acessado em: 17 de novembro de 2023.

MACKAWY, A. M. H.; AL-AYED, B. M.; AL-RASHIDI, B. M. Vitamin D deficiency and its association with thyroid disease. **International journal of health sciences**, v. 7, n. 3, p. 267, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3921055/>> Acessado em: 17 de novembro de 2023.

MALDONADO, G.; GUERRERO, R.; RÍOS, C. Prevalence of vitamin D levels in patients with autoimmune diseases in Ecuador: A retrospective study. **Revista Colombiana de Reumatologia**, v. 24, n. 4, p. 205-210, 2017. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-960230>>. Acessado em: 17 de novembro de 2023.

MARTINEZ REDONDO, I. *et al.* Deficiência de vitamina D em crianças aragonesas saudáveis. **Nutrir hospital**, Madri, v. 35, não. 4, pág. 782-788, agosto de 2018. Disponível em: <http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112018000800006&lng=es&nrm=iso>. Acessado em 17 de novembro 2023.

MARZANO, A. V. *et al.* Vitamin D and skeletal health in autoimmune bullous skin diseases: a case control study. **Orphanet journal of rare diseases**, v. 10, n. 1, p. 1-7, 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25644263/>>. Acessado em: 17 de novembro de 2023.

OSORIO-LANDA, H. K. *et al.* Associação dos níveis séricos de vitamina D com doenças crônicas e mortalidade. **Nutrir Hospital**. Madri, v. 37, não. 2 P. 335-342, abril. 2020. Disponível em <http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112020000300016&lng=es&nrm=iso>. Acessado em 17 de novembro 2023.

PERUZZU, D. *et al.* Anti-inflammatory effects of 1, 25 (OH) 2D/calcitriol in t cell immunity: does sex make a difference? **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 16, p. 9164, 2022. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-36012424>> Acessado em: 17 de novembro de 2023.



PETHO, Z. *et al.* Vitamin D status in men with psoriatic arthritis: a case-control study. **Osteoporosis International**, v. 26, p. 1965-1970, 2015. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25693749/>>. Acessado em: 17 de novembro de 2023.

PETROVIC, D. *et al.* Hypovitaminosis D influences the clinical presentation of immune thrombocytopenia in children with newly diagnosed disease. **Journal of Clinical Medicine**, v. 8, n. 11, p. 1861, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31684180/>> Acessado em: 17 de novembro de 2023.

SAGGESE, G. *et al.* Vitamin D in pediatric age: consensus of the Italian Pediatric Society and the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Federation of Pediatricians. **Ital. J. Pediatr.** 2018 May 8;44(1):51. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29739471/>> Acessado em 17 de novembro 2023.

SAINAGHI, P. P. *et al.* Superiority of a high loading dose of cholecalciferol to correct hypovitaminosis d in patients with inflammatory/autoimmune rheumatic diseases. **The Journal of Rheumatology**, v. 40, n. 2, p. 166-172, 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23242183/>> Acessado em: 17 de novembro de 2023.

SCAZZONE, C. *et al.* Klotho and vitamin D in multiple sclerosis: an Italian study. **Arch Med Sci.** 2019 Aug 2;16(4):842-847. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7286339/>>. Acessado em 17 de novembro 2023.

SCHNEIDER, L. *et al.* Dualidades da vitamina D na esclerose sistêmica: uma revisão sistemática da literatura. **Advances in rheumatology** (Londres, Inglaterra), v. 1, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34108054/#:~:text=In%20most%20studies%2C%20SSc%20patients,serum%20levels%20of%20vitamin%20D>>. Acessado em: 17 de novembro de 2023.

SHERCHAND, O. *et al.* Autoimmune thyroid disease in patients with hypovitaminosis D in the Biochemistry Department of a tertiary center: a descriptive cross-sectional study. **JNMA: Journal of the Nepal Medical Association**, v. 251, pág. 600–603, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36705201/> Acessado em: 17 de novembro de 2023

SINGH, P.; KUMAR, M.; AL KHODOR, S. Vitamin D deficiency in the gulf cooperation council: Exploring the triad of genetic predisposition, the gut microbiome and the immune system. **Frontiers in immunology**, v. 10, p. 1042, 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31134092/>> Acessado em: 17 de novembro de 2023.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA, Cartilhas da SBR, 2022. Disponível em: <https://www.reumatologia.org.br/cartilhas/> Acessado em: 17 de novembro de 2022.

STAGI, S. *et al.* Determinants of vitamin d levels in children and adolescents with down syndrome. **International journal of endocrinology**, v. 2015, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4320854/>> Acessado em: 17 de novembro de 2023.



SUKHARANI, N. *et al.* Association between rheumatoid arthritis and serum vitamin D levels. **Cureus**, v. 13, n. 9, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8542394/>> Acessado em: 17 de novembro de 2023.

VIRGILIO, E. *et al.* Serum vitamin d as a marker of impaired information processing speed and early disability in multiple sclerosis patients. **Brain Sciences**, v. 11, n. 11, p. 1521, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34827520/>> Acessado em: 17 de novembro de 2023.

WIMALAWANSA, S.J. Infecções e autoimunidade – o sistema imunológico e a vitamina D: Uma revisão sistemática. **Nutrients**, v. 15, n. 17, pág. 3842, 2023. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37686873/>>. Acessado em: 17 de novembro de 2023.