

# O papel da vitamina D no sistema imunológico e suas implicações na imunidade inata e adquirida

Carla Pereira Fiuza Rodrigues

*UNIPAC-Teófilo Otoni*

 0000-0001-9267-5360

*carlafiuza65@gmail.com*

Luiza Fiuza Rodrigues da Fonseca

*Faculdade de Minas BH*

 0000-0001-6026-8787

*luizafrfonseca@hotmail.com*

Paloma Benigno Moraes

*UNIPAC-Teófilo Otoni*

 0000-0003-2440-1944

*palomabenigno@gmail.com*

Karine Rodrigues da Silva Neumann

*UNIPAC-Teófilo Otoni*

 0000-0002-2212-7649

*krsnut@yahoo.com.br*

**Resumo:** A resposta imune tem papel fundamental na defesa contra agentes infecciosos e se constitui no principal impedimento para a ocorrência de infecções disseminadas, habitualmente associadas a um alto índice de mortalidade. São vários os fatores capazes de modificar o comportamento do sistema imunitário tais como a idade, os fatores genéticos, metabólicos, ambientais, anatômicos, fisiológicos, nutricionais e microbiológicos e, dentre os nutricionais citamos a importância da Vitamina D. Estuda-se há longo tempo a participação dessa vitamina nos processos imunobiológicos e sabe-se que a mesma tem um papel fundamental em diversos processos fisiológicos, dentre eles o aumento da resposta inata, a regulação do ciclo celular e da apoptose, dentre outros. O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica com abordagem qualitativa, abrangendo o que há de mais atual na literatura visando discutir algumas formas da atuação da Vitamina D em relação ao sistema imunológico, assim como suas características, forma de ação e a necessidade da mesma como influência positiva sobre o sistema imune.

**Palavras-chave:** Vitamina D, Imunidade Inata, Imunidade Adquirida

**Abstract:** *The immune response plays a fundamental role in the defense against infectious agents and constitutes no major impediment to the occurrence of disseminated infections, usually associated with a high mortality rate. There are several*

*factors capable of modifying the behavior of the immune system such as age, genetic, metabolic, environmental, anatomical, physiological, nutritional and microbiological factors. time the participation of this vitamin in the immunobiological processes and it is known that it has a fundamental role in several physiological processes, among them the increase of the innate response, the regulation of the cell cycle and apoptosis, among them the increase of the innate response, the regulation of the cell cycle and apoptosis, among others. The present study is a bibliographic review with a qualitative approach, covering what is most current in the literature specific literature on the ways in which Vitamin D acts in relation to the immune system, as well as its characteristics, form of action and the need for it as a positive influence on the immune system.*

**Keywords:** *Vitamin D, Innate Immunity, Acquired Immunit*

## **INTRODUÇÃO**

O conhecimento dos principais mecanismos de defesa do sistema imunológico contra os diversos agentes infecciosos permite o entendimento da fisiopatogênese das doenças e das várias estratégias do hospedeiro e do patógeno.

O sistema imunológico atua numa rede de cooperação, envolvendo a participação de muitos componentes estruturais, moleculares e celulares. Nesse cenário encontra-se o delicado equilíbrio entre a saúde e a doença, em que tanto a deficiência quanto o exagero resultam em dano tecidual (MACHADO et al., 2004).

A resposta imune tem papel fundamental na defesa contra agentes infecciosos e se constitui no principal impedimento para a ocorrência de infecções disseminadas, habitualmente associadas a um alto índice de mortalidade. As deficiências imunológicas, sejam da imunidade inata (disfunções de células fagocíticas e deficiência de complemento) ou da imunidade adaptativa (deficiência de produção de anticorpos ou deficiência da função de células T) são fortemente associadas com aumento de susceptibilidade a infecções (JANEWAY, 2001).

São vários os fatores capazes de modificar o comportamento do sistema imunitário tais como a idade, os fatores genéticos, metabólicos, ambientais, anatômicos, fisiológicos, nutricionais e microbiológicos e, dentre os nutricionais citamos a importância da Vitamina D (MARTINEZ, 1999).

A vitamina D é consequência de uma série de processos no organismo, que englobam diferentes órgãos e enzimas. É um pró-hormônio que associado ao paratormônio (PTH), atua como importante regulador do metabolismo ósseo, entre outras funções (CASTRO, 2011).

Estuda-se há longo tempo a participação da Vitamina D nos processos imunobiológicos e sabe-se que a mesma é um micronutriente essencial para o bom funcionamento do nosso corpo, tendo um papel fundamental em diversos processos fisiológicos, dentre eles o aumento da resposta inata, a regulação do ciclo celular e da apoptose, dentre outros. Ela e seus pró-hormônios têm sido alvo de um número crescente de pesquisas nos últimos anos, demonstrando sua função além do metabolismo do cálcio e da formação óssea, incluindo sua interação com o sistema imunológico, o que não é uma surpresa, tendo em vista a expressão do receptor de vitamina D em uma ampla variedade de tecidos corporais como cérebro, coração, pele, intestino, gônadas, próstata, mamas e células imunológicas, além de ossos, rins e paratireoides (MARQUES et al., 2010).

A ação da Vitamina D, através da diferenciação e regulação dos linfócitos, macrófagos e células natural killer, também interfere na produção de citocinas in vivo e in vitro. Possui efeitos imunomoduladores, diminuindo a produção de interleucina-2, do interferon gama e do fator de necrose tumoral; inibição da expressão de interleucina-6 e inibição da secreção e produção de auto anticorpos pelos linfócitos B (ROSENKRANZ et al., 2015).

Segundo Brito et al. (2017), apesar de não ser a função mais importante da Vitamina D, ela é um dos nutrientes em que se estabeleceu a estreita relação existente entre seu status orgânico e o funcionamento do sistema imune. Diminuição de anticorpos humorais e da superfície de mucosas, da imunidade celular, da capacidade bactericida de fagócitos, da produção de complemento, do número total de linfócitos, do equilíbrio dos subtipos de linfócitos T e dos mecanismos inespecíficos de defesa são consequências da deficiência nutricional dessa vitamina.

Afirma-se ainda que a vitamina em questão participa em várias ações dos sistemas imunitários, inato e adquirido, havendo um número crescente de estudos que estabelecem relações entre a deficiência de vitamina D e a prevalência de algumas doenças autoimunes e que, além de doenças, percebeu-se que a vitamina D possuía um papel imunomodulador em doenças alérgicas como dermatite atópica e asma, como também em diversas infecções (BRITO et al., 2017).

Dessa forma, o presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica com abordagem qualitativa, abrangendo o que há de mais atual na literatura visando discutir algumas formas da atuação da Vitamina D em relação ao sistema imunológico, assim

como suas características, forma de ação e a necessidade da mesma como influência positiva sobre o sistema imune.

## **1. SISTEMA IMUNE- ASPECTOS GERAIS**

O sistema imunológico compreende as vias principais através das quais o ser humano responde se adaptando aos desafios exógenos e endógenos. Está formado por uma série de células e moléculas, distribuídas pelo organismo, imprescindíveis para a sua defesa frente a infecções e/ou situações que comprometam a sua integridade. As proteínas do sistema imunológico representam 20 a 25% da concentração de total de proteínas plasmáticas e o seu componente celular representa aproximadamente 15% das células corporais (MARTINEZ, 1999).

O sistema imune é um sistema composto por barreiras, células e proteínas cuja função é a defesa do organismo contra microrganismos infecciosos; sendo que também as substâncias estranhas não infecciosas podem gerar respostas imunes. A defesa contra microrganismos é mediada pelas reações iniciais da imunidade inata e pelas respostas tardias da imunidade adaptativa (JANEWAY, 2001).

### **1.1 Imunidade Inata**

A imunidade inata (também denominada imunidade natural ou nativa) fornece a primeira linha de defesa contra microrganismos. Ela consiste em mecanismos de defesa celulares e bioquímicos que estão em vigor mesmo antes da infecção e são preparados para responder rapidamente às mesmas. Esses mecanismos reagem aos produtos dos microrganismos e células lesionadas, e elas respondem essencialmente da mesma forma para exposições repetidas (ABBAS, 2014).

Ainda segundo o mesmo autor, os mecanismos da imunidade inata são específicos para estruturas que são comuns a grupos de microrganismos relacionados e podem não distinguir pequenas diferenças entre estes. Os principais componentes da imunidade inata são: barreiras físicas e químicas, tais como epitélio e agentes antimicrobianos produzidos nas superfícies epiteliais; células fagocíticas (neutrófilos, macrófagos), células dendríticas e células assassinas naturais (NK, do inglês natural killer) além de outras células linfoides; e proteínas sanguíneas, incluindo membros do sistema complemento e outros mediadores da inflamação.

Quanto às barreiras físico químicas pode-se citar a pele, que possui fortes junções entre as células que evitam a entrada de microrganismos, além da presença de ácidos graxos no sebo e substâncias microbidas no suor (como a lisozima) que impedem a sobrevivência de muitos microrganismos; a superfície das mucosas, mostrando que o muco secretado por células locais é importante no aprisionamento de microrganismos, além de possuir substâncias microbidas (CALICH, 2001).

Ainda segundo Calich (2001), os cílios presentes em células da traqueia auxiliam na movimentação do muco, impedindo a adesão de agentes estranhos ao organismo, assim como o baixo pH estomacal e a presença de enzimas antimicrobianas na saliva também são importantes fatores de defesa e, por último, as barreiras microbiológicas constituídas pela microbiota normal presente no intestino, que compete por espaço e nutrientes com microrganismos patogênicos, além de produzir substâncias antibacterianas.

Em relação aos fatores biológicos, esta linha de defesa consiste em combater os microrganismos que entram nas células, incidindo em mecanismos de defesa celulares e bioquímicos que já existiam antes do estabelecimento de uma infecção. Trata-se de um mecanismo inato, que não mudará durante toda a vida. Esta linha de defesa elimina cerca de 12% dos antígenos e tem como componentes celulares os fagócitos (Monócitos/Macrófagos, Neutrófilos e Células Dendríticas) além dos Linfócitos NK (SOUSA, 2014).

Os monócitos constituem 3% a 8 % dos leucócitos circulantes e, no tecido conjuntivo ou parênquima de órgãos, dão origem a macrófagos e células dendríticas mieloides. Os monócitos e macrófagos são fagócitos eficientes, engolfando patógenos e debris celulares. Ao contrário dos neutrófilos, os macrófagos podem permanecer no tecido por meses a anos, atuando como verdadeiras sentinelas (ABBAS, 2014).

Já os neutrófilos são os leucócitos mais abundantes no sangue periférico, com importante papel nas fases precoces das reações inflamatórias e sensíveis a agentes quimiotáticos como produtos de clivagem de frações do complemento (C3a e C5a) e substâncias liberadas por mastócitos e basófilos. Estão entre as primeiras células a migrarem dos vasos para os tecidos atraídos por quimiocinas, como a IL-8, e são ativados por diversos estímulos, como produtos bacterianos, proteínas do complemento (C5a), imunocomplexos (IC), quimiocinas e citocinas (CRUVINEL et al., 2010).

Em relação às células dendríticas, especializadas na captura e apresentação de antígenos para os linfócitos, são consideradas uma ponte entre a imunidade inata e a

adaptativa, por serem atraídas e ativadas por elementos da resposta inata e viabilizarem a sensibilização de Linfócitos T (LTs) da resposta imune adaptativa. Residem em tecidos periféricos, como pele, fígado e intestino, onde capturam antígenos e se tornam ativadas, migrando para os linfonodos regionais, nos quais processam e apresentam antígenos proteicos ou lipídicos aos LTs. As células dendríticas (DCs) imaturas são altamente eficientes na captura de antígenos, enquanto as maduras são muito eficientes na apresentação (BANCHEREAU, 2000).

Durante sua vida útil, as DCs imaturas migram da medula óssea pela corrente sanguínea, atingindo tecidos periféricos como a pele, onde se tornam residentes (células de Langerhans). Um aspecto curioso é que as DCs são as primeiras células a chegar a um sítio infeccioso, precedendo até mesmo os neutrófilos. Após o contato com o antígeno, as DCs se tornam ativadas e migram pelos vasos linfáticos até os órgãos linfoides secundários. Elas retêm o antígeno nos órgãos linfoides por períodos extensos, o que pode contribuir para a memória imunológica (CRUVINEL et al., 2010).

No caso das Células NK (do inglês, Natural Killer), estas são uma população distinta dos linfócitos T ou B. Originam-se de precursores da medula óssea, mas não passam pelo timo, não desenvolvem memória imunológica, e seus receptores de superfície tem uma especificidade muito mais ampla que os receptores de linfócitos T e B. A ativação dos linfócitos NK para uma ação citotóxica depende de sua prévia ativação por citocinas secretadas por linfócitos (linfocinas) e que irão agir destruindo células tumorais ou infectadas por alguns tipos de vírus, além de ter a capacidade de produzir citocinas tais como Interferon gama, que é capaz de matar microrganismos intracelulares (efeito microbicida) (CALICH, 2001).

Como parte da Imunidade Inata, o corpo humano tem desenvolvido defesas mediadas por essas células especializadas que destroem o microrganismo invasor primeiro ingerindo-o e posteriormente destruindo-o (fagocitose), ou por eliminação extracelular (sem ingestão do microrganismo). A fagocitose é a ingestão e destruição, por uma determinada célula de partículas invasoras estranhas. Após a ingestão, a partícula estranha é capturada em um vacúolo fagocítico (fagossoma) que se funde com lisossomas, que liberam enzimas poderosas que digerem essas partículas (BENJAMINI, 2002).

O Sistema Complemento (SC) é constituído por uma família de mais de 20 glicoproteínas plasmáticas, sintetizadas principalmente no fígado, mas também por macrófagos e fibroblastos. Cada componente ativado no SC adquire atividade

proteolítica, ativando os elementos seguintes em cascata. Ao longo do processo, ocorre a produção de diversos mediadores que alteram a permeabilidade vascular e contribuem para o desenvolvimento da resposta inflamatória. Finalmente, ocorre formação do complexo de ataque à membrana (MAC), que promove a lise osmótica da célula-alvo, favorecendo a eliminação do agente infeccioso (ABBAS, 2014).

Quanto às citocinas, pode-se dizer que o estado funcional dos linfócitos e das células acessórias é regulado preferencialmente por uma série de moléculas não antígeno-específicas ou citocinas, que incluem principalmente as linfocinas e as monocinas que são moléculas produzidas respectivamente por linfócitos ou monócitos e que regulam a proliferação e a diferenciação das células do sistema imunológico. Ainda foi incorporado às citocinas outro grande grupo de mediadores representados pelas quimiocinas, moléculas que regulam o tráfego leucocitário e a distribuição tissular destas células (MARTINEZ, 1999).

Dessa forma, a primeira defesa do organismo a um dano tecidual é a resposta inflamatória, um processo biológico complexo que envolve componentes vasculares, celulares e uma diversidade de substâncias solúveis, além de apresentar como sinais clínicos característicos rubor, calor, edema, dor e prejuízo funcional. A finalidade desse processo é remover o estímulo indutor da resposta e iniciar a recuperação tecidual local. Durante a inflamação, vários sistemas bioquímicos, como cascata do SC e da coagulação, são ativados, auxiliando no estabelecimento, evolução e resolução do processo. Adicionalmente, substâncias solúveis de meia-vida curta são liberadas, exercem sua ação e são degradadas. Em geral, o sucesso na remoção do estímulo desencadeador leva ao término da resposta aguda e reparo tecidual completo (ABBAS, 2014).

## 1.2 Imunidade Adquirida

Inicialmente, deve-se definir a origem das células da imunidade adquirida. É válido citar que as células tronco pluripotentes da medula óssea dão origem às células progenitoras mieloides (progenitoras das células da imunidade inata) e linfoides que por sua vez, darão origem aos linfócitos T, B e células NK (Natural Killer). As células que vão se diferenciar em linfócitos T (LT) deixam a medula óssea e migram para o timo, onde ocorre todo o processo de seleção e maturação. Apenas os linfócitos T maduros

deixam o timo e caem na circulação. As células, que vão se diferenciar em linfócitos B (LB), permanecem na medula óssea e, ao final de sua maturação, deixam a medula e entram na circulação, migrando para os órgãos linfóides secundários (JUNIOR et al., 2010).

Em contraposição à resposta inata, a resposta imune adaptativa depende da ativação de células especializadas, os linfócitos. As principais características da resposta adquirida são: especificidade e diversidade de reconhecimento, memória, especialização de resposta, autolimitação e tolerância a componentes do próprio organismo. Embora as principais células envolvidas na resposta imune adquirida sejam os linfócitos, as células apresentadoras de antígenos (APCs) desempenham papel fundamental em sua ativação, apresentando antígenos associados a moléculas do Complexo de Histocompatibilidade Principal (MHC, Major Histocompatibility Complex) para os linfócitos T (LT) (DELVES; ROITT, 2000).

Na resposta adquirida encontram-se os linfócitos T e B. Os Linfócitos B são responsáveis pela imunidade humoral que se caracteriza pela produção e liberação de anticorpos capazes de neutralizar, ou até mesmo destruir, os antígenos (Ag) contra os quais foram gerados. Já as células pré-T entram no córtex tímico pelas artérias e durante o processo de seleção e maturação migram em direção à medula, de onde saem para a circulação. O processo de maturação dos Linfócitos T envolve a expressão de um receptor de células T (TCR) funcional e dos co-receptores CD4 e/ou CD8 (JUNIOR et al., 2010).

Os LT CD4 (T Helper) são responsáveis por orquestrar outras células da resposta imune na erradicação de patógenos e são também muito importantes na ativação dos LB (Linfócitos B), macrófagos ou mesmo LT CD8. Os LT CD8 (T Citotóxico) estão envolvidos principalmente nas respostas antivirais e possuem também atividade antitumoral. Ambos os subtipos apresentam papel muito importante no controle de patógenos intracelulares (PARKIN, 2001).

Se de um lado já eram conhecidas as células e os mediadores envolvidos nas defesas dos humanos, só recentemente foi documentado o fato de que a população de células TCD4<sup>+</sup> (T helper) é heterogênea, sendo constituída de duas subpopulações: as células Th1 e Th2. É fundamental o entendimento de que tanto a resposta Th1 como a resposta Th2 são importantes na defesa do hospedeiro contra as infecções. A resposta Th1 está relacionada com a defesa contra protozoários, bactérias intracelulares e vírus, enquanto a resposta Th2 é mais efetiva contra os helmintos e bactérias extracelulares.



Essas respostas são também antagônicas, desde que o interferon gama modula negativamente a resposta Th2, e a IL-4 e a IL-10 modulam negativamente a resposta Th1, o que permite uma homeostasia no sistema imune e uma resposta imunológica balanceada (MACHADO, 2004).

## **2. VITAMINA D**

### **2.1 Aspectos Gerais**

As vitaminas são compostos orgânicos que desempenham um papel crucial em inúmeras funções biológicas. Estes compostos pertencem a um grupo de nutrientes, mais precisamente aos micronutrientes, de extrema importância para o normal funcionamento dos organismos, mesmo quando presentes em pequenas quantidades (na ordem dos miligramas). A Vitamina D em termos de solubilidade é considerada um composto lipossolúvel, insolúvel em água, solúvel em etanol a 95%, acetona, benzeno, clorofórmio e éter (FERREIRA, 2005).

Para além destas características, estas formas biológicas da vitamina D são resistentes à temperatura (sendo a vitamina D3 a mais estável), apresentam elevada resistência aos processos de oxidação e são instáveis em soluções ácidas ou sob condições moderadamente acídicas, que provocam processos de isomerização (PINHEIRO, 2015).

A vitamina D e seus pró-hormônios têm sido alvo de um número crescente de pesquisas nos últimos anos, demonstrando sua função além do metabolismo do cálcio e da formação óssea, incluindo sua interação com o sistema imunológico, o que não é uma surpresa, tendo em vista a expressão do receptor de vitamina D em uma ampla variedade de tecidos corporais como cérebro, coração, pele, intestino, gônadas, próstata, mamas e células imunológicas, além de ossos, rins e paratireoides (JONES, 2008).

Vitamina D é um termo genérico para diferentes compostos, sendo os principais a vitamina D2 ou ergocalciferol e a vitamina D3 ou colecalciferol. Ambas as formas são encontradas em seres humanos, embora a quantidade de cada uma dependa da dieta e da quantidade de exposição aos raios ultravioleta. A vitamina D2 possui origem vegetal e é ingerida por seres humanos principalmente por meio de alimentos fortificados com essa vitamina. A vitamina D3 é derivada de seu precursor presente na pele, embora também

possa ser proveniente da dieta, pois alguns alimentos são enriquecidos com vitamina D3 (JUNIOR et al., 2010).

## 2.2 Fisiologia

Quanto à fisiologia da Vitamina D, sabe-se que quando exposto à radiação ultravioleta, o precursor cutâneo da vitamina D, o 7-desidrocolesterol, sofre uma clivagem fotoquímica originando a pré-vitamina D3. Essa molécula termolábil, em um período de 48 horas, sofre um rearranjo molecular dependente da temperatura, o que resulta na formação da vitamina D3 (colecalciferol). A pré-vitamina D3 também pode sofrer um processo de isomerização originando produtos biologicamente inativos (luminosterol e taquisterol) e esse mecanismo é importante para evitar a superprodução de vitamina D após períodos de prolongada exposição ao sol. O grau de pigmentação da pele é outro fator limitante para a produção de vitamina D, uma vez que peles negras apresentam limitação à penetração de raios ultravioleta (BRINGHURST, 2008).

No sangue, a vitamina D circula ligada principalmente a uma proteína ligadora de vitamina D, embora uma pequena fração esteja ligada à albumina. No fígado, sofre hidroxilação, mediada por uma enzima citocromo P450-like, e é convertida em 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] que representa a forma circulante em maior quantidade, porém biologicamente inerte. A etapa de hidroxilação hepática é pouco regulada, de forma que os níveis sanguíneos de 25(OH)D refletem a quantidade de vitamina D que entra na circulação, sendo proporcional à quantidade de vitamina D ingerida e produzida na pele. A etapa final da produção do hormônio é a hidroxilação adicional que acontece nas células do túbulo contorcido proximal no rim, originando a 1,25 desidroxivitamina D [1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>], sua forma biologicamente ativa (MARQUES et al., 2010).

Reconhece-se, atualmente, a existência da hidroxilação extrarrenal da vitamina D, originando a vitamina que agiria de maneira autócrina e parácrina, com funções de inibição da proliferação celular, promoção da diferenciação celular e regulação imunológica. A regulação da atividade da 1-alfa-hidroxilase renal é dependente da ingestão de cálcio e fosfato, dos níveis circulantes dos metabólitos da 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> e do paratormônio (PTH). Por outro lado, a regulação da hidroxilase extrarrenal é determinada por fatores locais, como a produção de citocinas e fatores de crescimento, e

pelos níveis de 25(OH)D, tornando essa via mais sensível à deficiência de vitamina D (LEVENTIS, 2008).

A 1,25-dihidroxitamina D interage com seus receptores presentes em diversos tecidos e apresenta ampla gama de ações biológicas, atuando na maioria dos tecidos do organismo. Dentre suas múltiplas ações, pode-se destacar a inibição da proliferação celular e indução da diferenciação celular terminal, inibição da angiogênese, estimulação da produção de insulina, inibição da produção de renina e estimulação da produção de catelicina por macrófagos, importante na defesa imune inata contra agentes infecciosos (HOLICK et al., 2011).

### 2.3 Fontes

Sabe-se que a principal fonte da vitamina D é representada pela formação endógena nos tecidos cutâneos após a exposição à radiação ultravioleta B, sendo que uma fonte alternativa e menos eficaz de vitamina D é a dieta, responsável por apenas 20% das necessidades corporais, mas que assume um papel de maior importância em idosos, pessoas institucionalizadas e habitantes de climas temperados (BRINGHURST, 2008).

Existem duas formas de vitamina D: D2 ou ergocalciferol e D3 ou colecalciferol. A vitamina D2 é obtida de leveduras, cogumelos (que podem apresentar um teor entre 30 a 100 µg de vitamina D2 por 100 g de produto) e lanolina expostos a radiação UV. A vitamina D3 é produzida na pele por uma reação fotolítica não-enzimática e obtida pela ingestão de peixes como salmão e sardinha, de óleo de fígado de bacalhau e gema de ovos (KENNEL, 2010).

Como fontes naturais mais ricas em vitamina D3 destacam-se os óleos de fígado de peixe sendo o de bacalhau e de atum aqueles que possuem um maior conteúdo neste composto. Para além destes alimentos, podem ser também encontradas quantidades satisfatórias de vitamina D3 em partes comestíveis de peixes que apresentam valores elevados de gordura (sardinha, cavala, atum), fígado de mamíferos, ovos e produtos lácteos. No caso dos produtos lácteos, e em particular do leite, este apresenta uma variação sazonal em vitamina D. Esta situação pode estar relacionada com a quantidade de luz solar que atinge a pele do animal, e que, permite que seja realizada a conversão

da 7-deidrocolesterol da pele do animal em colecalciferol (PEREIRA; ALMEIDA, 2008).

A pele é capaz de produzir após exposição às radiações solares, mais precisamente às radiações ultravioletas do tipo B (UVB), cujos comprimentos de onda se situam na faixa de 290-315 nm, vitamina D sob a forma de vitamina D<sub>3</sub>. De forma a evitar os casos que podem estar associadas à exposição solar excessiva, é comum o uso de protetores solares que, contudo, podem limitar a síntese de vitamina D. Alguns estudos descrevem que o uso de protetores solares de fator 30 diminui a síntese de vitamina D em mais de 95%. Para compensar esta situação, recomenda-se uma exposição solar relativamente frequente (2 ou 3 vezes por semana) sem recurso a filtro solar durante um curto intervalo de tempo (10 a 15 minutos) (LICHTENSTEIN et al., 2013; ALVES et al., 2013; ROSEN, 2011).

Ao contrário do que acontece quando se recorre ao uso de muitos suplementos, quando se utiliza a suplementação de produtos alimentares com vitamina D, o objetivo é corrigir uma deficiência ambiental existente, nomeadamente, a menor exposição à radiação ultravioleta, e não de corrigir a sua falta devido a razões nutricionais (PINHEIRO, 2015).

## 2.4 Deficiência e diagnóstico

A presença de baixos níveis séricos de vitamina D estão associados a uma grande variedade de efeitos/consequências ao nível da saúde. Dada a grande variedade de sinais clínicos e sintomas desta deficiência de natureza não específica, o diagnóstico da patologia é um pouco difícil. Para que o diagnóstico seja possível através dos sinais e sintomas, os níveis de vitamina D no soro devem permanecer em níveis muito reduzidos durante um longo período de tempo, para que o indivíduo desenvolva os sintomas e sinais clássicos associados a deficiência em vitamina D (PINHEIRO, 2015).

A determinação dos valores séricos da 25 (OH)D é o melhor indicador para definir deficiência, insuficiência, suficiência e toxicidade. Valores abaixo de 12,5 nmol/L podem resultar em deficiência de vitamina D (raquitismo); valores entre 12,5 e 50 nmol/L refletem insuficiência de vitamina D e nessa situação ocorre hiperparatireoidismo secundário; valores entre 50 e 100 nmol/L sugerem hipovitaminose, em que já há depleção dos estoques corporais de vitamina D e aumento discreto do PTH, porém ainda dentro dos limites da normalidade; valores entre 100 e

200 nmol/L demonstram concentrações adequadas de vitamina D e valores acima de 250 nmol/L sugerem quadro de intoxicação pela vitamina D (MAEDA, 2014).

A apresentação clássica da deficiência da vitamina D em lactentes e crianças maiores é o raquitismo, cujos sintomas são: fraqueza muscular, dor nos ossos e articulações, além de atraso no crescimento e osteomalácia em adultos, cujos sintomas são: osteopenia, dores generalizadas e espasmos musculares (CARDOSO et al., 2020).

Ainda segundo Lopez (2010), quanto ao quadro laboratorial, há diminuição dos valores de fósforo sérico, com concentrações normais de cálcio (exceto nos casos mais graves, em que seus valores podem estar reduzidos) e aumento do PTH e da fosfatase alcalina.

A dosagem de vitamina D é recomendada especificamente para aqueles indivíduos que apresentam risco para o desenvolvimento da sua deficiência. Não há evidência que demonstre os benefícios da triagem populacional, bem como, para a avaliação de indivíduos que não estejam em risco para a deficiência de vitamina D. Os principais fatores de risco para deficiência ou insuficiência de vitamina D são pele de cor naturalmente escura, pouca ou nenhuma exposição à luz solar, uso irrestrito de chapéus, roupas ou cremes com filtro solar, alimentação exclusiva com leite materno, gestações múltiplas, com intervalos curtos, idosos, obesos, indivíduos institucionalizados, dieta vegetariana (ou ausência de ingestão de peixes), má absorção intestinal, síndrome do intestino curto, doença hepática colestática, uso de anticonvulsivantes, rifampicina, colestiramina, corticosteroides e tratamento anti-retroviral altamente ativo (PEARCE; CHEETHAM, 2010).

## 2.5 Profilaxia e Tratamento

De acordo com o Departamento de Nutrologia da Sociedade Brasileira de Pediatria, a suplementação profilática oral de vitamina D na infância deve ser realizada na dose de 400 UI/dia a partir da primeira semana de vida até os 12 meses, e de 600 UI/dia dos 12 aos 24 meses, inclusive para as crianças em aleitamento materno exclusivo, independentemente da região do país. Nos casos de recém-nascidos pré-termo, a suplementação (400 UI/dia) deve ser iniciada quando o peso for superior a 1500g e houver tolerância plena à nutrição enteral. Para crianças que apresentem fatores de risco, recomenda-se a dose mínima diária de 600 UI, monitorando as concentrações

séricas de vitamina D (25-OH-D), sempre que possível, com reajuste da dose, conforme a necessidade (VAZ et al., 2017).

Segundo Maeda (2014), os esquemas de tratamento são dose única de 600.000 UI ou doses diárias de 10.000 UI até atingir o total de 600.000 UI, ou doses diárias de calcitriol de 0,015 a 0,02 mcg/kg. A normalização dos valores de fósforo sérico ocorre em 7 a 10 dias, e a melhora radiológica cerca de 30 dias após o tratamento, lembrando-se que a prevenção da deficiência é feita pela exposição direta da pele à luz solar, com duração e horários adequados.

### **3 A RELAÇÃO DA VITAMINA D COM A IMUNIDADE**

É sabido que existe uma relação intrínseca e dinâmica entre a nutrição, a doença e a imunidade. De maneira geral, o efeito da vitamina D no sistema imunológico se traduz em aumento da imunidade inata associado a uma regulação multifacetada da imunidade adquirida (BRUNETTO, 2007).

A resposta imune é dependente de replicação celular e de síntese de compostos proteicos ativos. Desta forma, é fortemente afetada pelo status nutricional do animal, que determina a habilidade metabólica celular e a eficiência com que a célula reage aos estímulos, iniciando e perpetuando o sistema de proteção e auto reparação orgânicas. Portanto, aminoácidos, vitaminas A, D, E, ácido fólico, Fe, Zn, Cu, Mg são alguns componentes que possuem estreita relação com a atuação do sistema imunitário (BRUNETTO, 2007).

A vitamina D é um dos nutrientes em que se estabeleceu a estreita relação existente entre seu status orgânico e o funcionamento do sistema imune. Tratando-se dos fundamentais papéis da vitamina D no sistema imunitário, conseguimos listar: regulação da diferenciação e ativação de linfócitos CD4; aumento do número e função das células T reguladoras (Treg); inibição *in vitro* da diferenciação de monócitos em células dendríticas; diminuição da produção das citocinas interferon- $\gamma$ , IL-2 e TNF- $\alpha$ , a partir de células Th1 e estímulo da função células Th2 *helper*; inibição da produção de IL-17 a partir de células Th17 e estimulação de células T NK *in vivo* e *in vitro* (BRITO et al., 2017; MARQUES et al., 2010).

Em relação à inibição *in vitro* da diferenciação de monócitos em células dendríticas, podemos começar citando que atualmente consideram-se quatro tipos de células fagocíticas, os monócitos, os macrófagos, as células dendríticas e os neutrófilos.

Todas removem as células mortas, tecidos e partículas estranhas ao hospedeiro por sua incorporação e digestão. Os neutrófilos encontram-se no sangue periférico, embora a maior parte (90%) esteja em estreita relação com o revestimento endotelial dos vasos, podendo assim desta forma migrar facilmente para o espaço extra vascular, atravessando o endotélio sempre que seja atraído por agentes químicos gerados nos focos da inflamação. Além da sua função fagocítica, possuem mecanismos antimicrobianos muito eficazes, mas são células de vida curta, sobrevivendo apenas algumas horas (STRAUS, 2010).

O monócito é, normalmente, a maior população de células brancas do sangue periférico, apresentando limites irregulares, com um núcleo igualmente irregular, muitas vezes lobulado, podendo o seu citoplasma ser vacuolizado. Comparativamente ao macrófago apresenta uma dimensão mais reduzida e ausência de expressão de CCR2 ("C-C chemokine receptor type 2") e L-seletinas, sendo contudo superior a expressão de receptores de quimiocinas e integrinas. Os monócitos são libertados da medula óssea para a corrente circulatória e linfática, quando estimulados por estímulos inflamatórios e imunológicos (NEVES, 2015).

Quando o monócito se converte em macrófago ocorrem algumas transformações que lhe permitem assegurar importantes funções fisiológicas, aumentando a sua capacidade fagocítica e antimicrobiana, devido ao macrófago apresentar um maior número de lisossomas (YANG et al., 2014).

Concluindo, os macrófagos atuam no sistema imunitário, tendo em vista que fagocitam patógenos e restos celulares que podem ser apresentados como antígenos aos linfócitos T. O papel da vitamina D, está relacionado com esse processo. A mesma é capaz de induzir a diferenciação de monócitos em macrófagos, potencializando portanto esse papel imune. “O complexo calcitriol, RVD (receptores vitamina D) e receptor retinóide X” ativa diretamente a transcrição de peptídeos antimicrobianos, como a  $\beta$ 2-defensina e catelicidina. O 1,25(OH)<sub>2</sub>D inibe ainda a diferenciação de monócitos em células dendríticas (CD). As células dendríticas são as principais células apresentadoras de antígenos e expressam RVD, tendo-se verificado que o 1,25(OH)<sub>2</sub>D pode alterar a função e morfologia das CD, suprimindo a apresentação de antígenos e assim, o organismo terá capacidade de promover tolerância imune (BRITO et al., 2017).

Quanto à ação da vitamina D na estimulação de células T NK *in vivo* e *in vitro*, pode-se afirmar que as mesmas são componentes chave da imunidade inata envolvida não apenas na eliminação de células infectadas por vírus ou tumorais, mas também na

regulação da resposta imune pela produção de citocinas e quimiocinas que podem ativar outros componentes celulares da imunidade inata e adaptativa (FUENTES, 2017).

As células Natural Killer (NK) têm origem na medula óssea, a partir de um progenitor comum aos LTs, constituindo de 5% a 20% das células mononucleares do sangue. São uma importante linha de defesa inespecífica, reconhecendo e lisando células infectadas por vírus, bactérias e protozoários, bem como células tumorais. Ademais, recrutam neutrófilos e macrófagos, ativam DCs e linfócitos T e B (CRUVINEL et al., 2010).

No que tange à outra função da Vitamina D, cita-se a diminuição da produção das citocinas interferon-g, IL-2 e TNF- $\alpha$ , a partir de células Th1. O interferon-gama tem papel crucial na imunidade contra patógenos intracelulares e controle de tumor. Essa citocina é produzida pelas células NK, linfócitos Natural Killer T e linfócitos T, como parte da imunidade inata e por linfócitos T CD4 Th1 e T CD8 citotóxicos como parte da resposta imune adquirida. Durante a fase inicial da resposta imune inata, as células dendríticas e macrófagos ativados produzem grande quantidade de IL-12, cujas principais atividades são estimular a produção de interferon-gama pelas células NK e promover a diferenciação de linfócitos CD4 para o padrão funcional TH1, produtor de interferon-gama (BUCCI, 2009).

Já de acordo com Oliveira et al. (2011), a Interleucina 2 o FNT (Fator de Necrose Tumoral) são citocinas que influenciam a atividade, a diferenciação, a proliferação e a sobrevivência da célula imunológica, assim como regulam a produção e a atividade de outras citocinas, que podem aumentar (pró-inflamatórias) ou atenuar (anti-inflamatórias) a resposta inflamatória. Algumas citocinas podem ter ações pró-inflamatórias (Th1) ou anti-inflamatórias (Th2), de acordo com o microambiente no qual estão localizadas. Dentre as consideradas pró-inflamatórias, temos as interleucinas (IL) 1, 2, 6, 7 e FNT (fator de necrose tumoral).

A resposta inflamatória em geral é benéfica ao organismo, resultando na eliminação de microrganismos por fagocitose ou lise pelo sistema complemento, diluição ou neutralização de substâncias irritantes ou tóxicas pelo extravasamento local de fluidos ricos em proteínas, e limitação da lesão inicial pela deposição de fibrina. Em algumas situações, entretanto, pode ter consequências indesejáveis, como, por exemplo, nas reações alérgicas e nas doenças autoimunes. Assim, as reações inflamatórias exacerbadas, mediadas pelo sistema imune podem gerar complicações (CRUVINEL et al., 2010).



Uma outra ação da Vitamina D é a inibição da produção de IL-17 a partir de células Th17. Segundo Hirota (2012) as respostas imunes mediadas por interleucina-17 (IL-17) desempenham um papel crucial na defesa da mucosa do hospedeiro contra patógenos microbianos e fúngicos. No entanto, a ativação crônica de células T auxiliares produtoras de IL-17 pode causar doença autoimune. Além disso, estudos recentes destacaram os papéis principais das respostas inatas de IL-17 mediadas por células em vários ambientes inflamatórios.

Atualmente chamada IL-17A é o protótipo da família IL-17, sendo uma glicoproteína homodimérica (formada por dois monômeros de proteína) ligada a um radical dissulfeto, sendo predominantemente produzida por linfócitos-T-CD4. A IL-17A é pró-inflamatória, levando à formação de IL-6 e IL-8 (quimiocina que constituem uma grande família de citocinas estruturalmente homólogas, responsáveis pela movimentação dos leucócitos, inclusive sua migração para locais de inflamação tecidual a partir do sangue) e da molécula de adesão intercelular em fibroblastos humanos (OLIVEIRA et al., 2011).

Assim, em relação à resposta imune adquirida, envolvendo a ativação de linfócitos T por células apresentadoras de antígenos, diversos estudos mostram a influência da vitamina D na interação entre as DCs e os linfócitos T. Um dos mecanismos pelos quais a vitamina D influencia a apresentação de antígenos é através da indução de autofagia (DERETIC; SAITOH; AKIRA; 2013).

A autofagia pode ser potencializada por ação da 1,25(OH)<sub>2</sub>D em células do sistema imune inato, causando aumento da expressão de moléculas do MHC, essenciais para a apresentação de antígenos virais e bacterianos para as células T (FABRI et al., 2011).

Em síntese, a principal ação da vitamina D sobre o sistema imunitário prende-se ao controle da autoimunidade induzida maioritariamente pelas células T, em particular as Th1. Os agonistas do RVD inibem preferencialmente a diferenciação de células dendríticas, células T inflamatórias e pró-patogênicas tais como as células Th1 e Th17, favorecendo um desvio para a via Th2 e assim desenvolver um perfil de maior tolerância imunológica (BRITO et al., 2017).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O sistema imunológico atua numa rede de cooperação, envolvendo a participação de muitos componentes estruturais, moleculares e celulares. A combinação da resposta imune inata mais efetiva e a regulação da resposta imune adquirida pode ter aplicação importante no controle de certas doenças infecciosas.

É também conhecido o fato de que, para a quase totalidade das doenças infecciosas, o número de indivíduos expostos à infecção é bem superior ao dos que apresentam doença, indicando que a maioria das pessoas tem condições de destruir esses microrganismos e impedir a progressão da infecção. Em contraste, as deficiências imunológicas, sejam da imunidade inata ou da imunidade adaptativa são fortemente associadas com aumento de susceptibilidade a infecções.

A Vitamina D é um dos nutrientes em que se estabeleceu a estreita relação existente entre seu status orgânico e o funcionamento do sistema imune. Ela possui enzimas metabolizadoras que adentram em diversos tipos celulares, principalmente as células do sistema imunológico, fazendo com que esta vitamina lipossolúvel desempenhe uma função de imunomoduladora.

Dessa forma, a deficiência dessa vitamina no organismo humano pode gerar diminuição de anticorpos humorais e da superfície de mucosas, da imunidade celular, da capacidade bactericida de fagócitos, da produção de complemento, do número total de linfócitos, do equilíbrio dos subtipos de linfócitos T e dos mecanismos inespecíficos de defesa.

Com base no que foi exposto nesse artigo, evidenciam-se as funções da vitamina D, além de como o nosso organismo age no que se refere à imunidade inata e adquirida, deixando claro a forma de ação imunomoduladora dessa vitamina, mostrando a importância da mesma na prevenção e no tratamento de diversas doenças, assim como a necessidade e a dosagem correta de suplementação.

## REFERÊNCIAS

- 1 ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. **Cellular and molecular immunology E-book**. Elsevier Health Sciences, 2014.

- 2 BANCHEREAU, Jacques et al. Immunobiology of dendritic cells. **Annual review of immunology**, v. 18, n. 1, p. 767-811, 2000.
- 3 BENJAMINI, E. ; COICO, R; SUNSHINE, G. *Imunologia*. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
- 4 BRINGHURST, F. Richard. Hormones and disorders of mineral metabolism. **Williams Textbook of Endocrinology.**, p. 1155-1200, 1998.
- 5 BRITO, Bárbara Bernadete de Oliveira et al. Vitamina D: relação com a imunidade e a prevalência de doenças. **Journal of Medicine**. V.2, n.2, abril/junho 2017, p.598-608. ISSN: 2448-1394
- 6 BRUNETTO, Márcio Antonio et al. Imunonutrição: o papel da dieta no restabelecimento das defesas naturais. **Acta Scientiae Veterinariae**, v. 35, n. 2, p. 230S-32, 2007
- 7 BUCCI, Daniella Zanetti. Ação do IFN- $\gamma$  sobre as células não leucocitárias (células estruturais) na infecção pelos protozoários *Trypanosoma cruzi* e *Plasmodium*. 2009. Tese de Doutorado. **Universidade de São Paulo**.
- 8 CALICH, Vera Lúcia Garcia; CALICH, Vera Lúcia Garcia; VAZ, Celideia A. Coppi. *Imunologia*. [S.l: s.n.], 2001.
- 9 CARDOSO, A.L.;KITAOKA, M.; AZEVEDO, M.; RIBEIRO, R.; TUMAS, R.; ZAMBERLAN, P. Nutrição adequada e proteção do Sistema imunológico na época da COVID 19. **Sociedade de Pediatria de São Paulo-2020**
- 10 CASTRO, Luiz Claudio Gonçalves de. The vitamin D endocrine system. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 55, n. 8, p. 566-575, 2011.
- 11 CRUVINEL, Wilson de Melo et al. Sistema Imunitário – Parte I- Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Rev Bras Reumatol** 2010;50(4):434-61
- 12 DE ALMEIDA LOPES, Pedro Miguel. O papel da vitamina D nas Doenças Auto-imunes Sistêmicas. 2014.
- 13 DELVES, Peter J.; ROITT, Ivan M. The immune system. **New England journal of medicine**, v. 343, n. 1, p. 37-49, 2000.
- 14 DE OLIVEIRA, Caio Marcio Barros et al. Citocinas e dor. **Brazilian Journal of Anesthesiology**, v. 61, n. 2, p. 260-265, 2019.
- 15 DE OLIVEIRA BRITO, Bárbara Bernadete et al. VITAMINA D: RELAÇÃO COM A IMUNIDADE E PREVALÊNCIA DE DOENÇAS. **Journal of Medicine and Health Promotion**. 2017; 2(2):598-608. Anais da II Mostra Integrada de Medicina às Práticas Investigativas.
- 16 DERETIC, Vojo; SAITOH, Tatsuya; AKIRA, Shizuo. Autophagy in infection, inflammation and immunity. **Nature Reviews Immunology**, v. 13, n. 10, p. 722-737, 2013.
- 17 FABRI, Mario et al. Role of autophagy in the host response to microbial infection and potential for therapy. **Current opinion in immunology**, v. 23, n. 1, p. 65-70, 2011.
- 18 FERREIRA, F. 2005. *Nutrição Humana*, Lisboa Fundação Calouste Gulbenkian.
- 19 FUENTES, EDUARDO et al. Disfunção do sistema imunológico em idosos. **A. Acad. Bras. Ciênc.**, Rio de Janeiro, v. 89, n. 1, pág. 285-299, março de 2017. Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0001-37652017000100285&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-37652017000100285&lng=en&nrm=iso)>. acesso em 11 de agosto de 2020.
- 20 GILCHREST, Barbara A. Sun exposure and vitamin D sufficiency. **The American journal of clinical nutrition**, v. 88, n. 2, p. 570S-577S, 2008.

- 21 HIROTA, Keiji et al. Regulation and function of innate and adaptive interleukin-17-producing cells. **EMBO reports**, v. 13, n. 2, p. 113-120, 2012.
- 22 HOLICK, Michael F. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 96, n. 7, p. 1911-1930, 2011.
- 23 JAKOBSEN, Jette; SAXHOLT, Erling. Vitamin D metabolites in bovine milk and butter. **Journal of food composition and analysis**, v. 22, n. 5, p. 472-478, 2009.
- 24 JANEWAY JR, Charles A. How the immune system protects the host from infection. **Microbes and infection**, v. 3, n. 13, p. 1167-1171, 2001.
- 25 JONES, B. J.; TWOMEY, P. J. Issues with vitamin D in routine clinical practice. 2008.
- 26 JUNIOR, Danilo Mesquita et al. Sistema Imunitário – Parte II-Fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. **Rev Bras Reumatol** 2010;50(5):552-80
- 27 KENNEL, Kurt A.; DRAKE, Matthew T.; HURLEY, Daniel L. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. In: **Mayo Clinic Proceedings**. Elsevier, 2010. p. 752-758.
- 28 LEVENTIS P, PATEL S. Clinical aspects of vitamin D in the management of rheumatoid arthritis. **Rheumatology** 2008; 47:1617-21.
- 29 LICHTENSTEIN, Arnaldo et al. Vitamina D: ações extraósseas e uso racional. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 59, n. 5, p. 495-506, 2013.
- 30 MACHADO, Paulo RL et al. Mecanismos de resposta imune às infecções. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 79, n. 6, p. 647-662, 2004.
- 31 MAEDA, Sergio Setsuo et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo , v. 58, n. 5, p. 411-433, July 2014 . Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27302014000500411&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302014000500411&lng=en&nrm=iso)>. access on 25 Mar. 2021. <https://doi.org/10.1590/0004-2730000003388>.
- 32 MARQUES, Cláudia Diniz Lopes et al. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 1, p. 67-80, 2010.
- 33 MARTÍNEZ, Alfredo Córdova; ALVAREZ-MON, Melchor. O sistema imunológico (I): Conceitos gerais, adaptação ao exercício físico e implicações clínicas. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 5, n. 3, p. 120-125, 1999.
- 34 MEDZHITOV, Ruslan. Innate immunity: quo vadis?. **Nature immunology**, v. 11, n. 7, p. 551-553, 2010.
- 35 MEIRELLES, Antônio Flávio Vitarelli et al. COVID-19 e Saúde da Criança e do Adolescente. 2020.
- 36 MESQUITA JÚNIOR, Danilo et al. Sistema imunitário-parte II: fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 5, p. 552-580, 2010.

- 37 NESARGIKAR, Prabhu; SPILLER, B.; CHAVEZ, R. The complement system: history, pathways, cascade and inhibitors. **European Journal of Microbiology and Immunology**, v. 2, n. 2, p. 103-111, 2012.
- 38 NEVES, Emília Maria dos Santos Ferreira Trindade. **Macrófago: biologia, diversidade e função**. 2015. Tese de Doutorado. [sn].
- 39 OLIVEIRA, Caio Marcio Barros de et al . Citocinas e dor. **Rev. Bras. Anesthesiol.**, Campinas , v. 61, n. 2, p. 260-265, Apr. 2011 . Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-70942011000200014&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-70942011000200014&lng=en&nrm=iso)>. access on 25 Mar. 2021. <https://doi.org/10.1590/S0034-70942011000200014>.
- 40 PARKIN, Jacqueline; COHEN, Bryony. An overview of the immune system. **The Lancet**, v. 357, n. 9270, p. 1777-1789, 2001.
- 41 PEARCE, Simon HS; CHEETHAM, Tim D. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. **Bmj**, v. 340, 2010.
- 42 PEREIRA, Fábio; ALMEIDA, Maria Daniel Vaz de. Vitamina D: uma verdadeira hormona. 2008.
- 43 PINHEIRO, Tânia Marisa Macedo. **A importância clínica da vitamina D**. 2015. Tese de Doutorado. [sn].
- 44 RADTKE, Freddy; MACDONALD, H. Robson; TACCHINI-COTTIER, Fabienne. Regulation of innate and adaptive immunity by Notch. **Nature Reviews Immunology**, v. 13, n. 6, p. 427-437, 2013.
- 45 ROSENKRANZ, Eva et al. Zinc enhances the number of regulatory T cells in allergen-stimulated cells from atopic subjects. **European journal of nutrition**, v. 56, n. 2, p. 557-567, 2017.
- 46 RUIZ-IRASTORZA, G. et al. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. **Rheumatology**, v. 47, n. 6, p. 920-923, 2008.
- 47 SOUSA, Emille. Imunologia. Faculdade ifcursos.com.br, 2014.
- 48 STRAUSS, R. R. Association of Some Metabolic Activities of Leukocytes with the Immune Response. In: **Macrophages and Lymphocytes**. Springer, Boston, MA, 1980. p. 3-19.
- 49 VAZ, Monique Almeida et al. Suplementação na infância e a prevenção da carência de micronutrientes: Artigo de revisão. **Revista de Medicina e Saúde de Brasília**, v. 6, n. 1, 2017.
- 50 YANG, Jiyeon et al. Monocyte and macrophage differentiation: circulation inflammatory monocyte as biomarker for inflammatory diseases. **Biomarker research**, v. 2, n. 1, p. 1, 2014.