v8.n7.2026

REVISTA CIENTÍFICA - RECIMA21 ISSN 2675-6218

IMPACTO DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D EM PARÂMETROS CLÍNICOS E IMUNOLÓGICOS EM ADULTOS COM ESCLEROSE MÚLTIPLA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

IMPACT OF VITAMIN D SUPPLEMENTATION ON CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN ADULTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS: A SYSTEMATIC REVIEW

IMPACTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D EN LOS PARÁMETROS CLÍNICOS E INMUNOLÓGICOS EN ADULTOS CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

Carla Maví de Araújo[1], Bianca Mickaela Santos Chaves[2], Anderson Luis dos Santos Moreira[2], Sarah Ângelo Diniz Melo[2], Stéfany Rodrigues de Sousa Melo[3], Jennifer Beatriz Silva Morais[4], Ana Raquel Soares de Oliveira[5]

e788788
https://doi.org/10.47820/recima21.v7i8.8788

PUBLICADO: 08/2026

RESUMO

A esclerose múltipla é uma doença neurológica crônica e autoimune do sistema nervoso central caracterizada pela desmielinização progressiva causada por agentes desconhecidos, que desencadeiam um processo inflamatório. A vitamina D é um nutriente importante, pois participa da imunomodulação e de mecanismos neuroprotetores, podendo influenciar respostas autoimunes. O objetivo deste estudo foi investigar o efeito da suplementação de vitamina D nos parâmetros clínicos e imunológicos de indivíduos com esclerose múltipla por meio de uma revisão sistemática dos ensaios clínicos disponíveis. A busca por artigos foi realizada nas bases de dados PubMed, Lilacs, Scopus, ScienceDirect e Cochrane. As recomendações do PRISMA foram seguidas na condução desta revisão. A ferramenta da Cochrane Collaboration foi utilizada para avaliar o risco de viés dos ensaios incluídos. Após a triagem dos artigos, nove ensaios clínicos foram incluídos. Os desfechos analisados compreenderam taxa de recidiva, incapacidade, parâmetros relacionados às lesões observadas por ressonância magnética, concentração sérica de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] e marcadores imunológicos, incluindo citocinas e parâmetros celulares. Os resultados foram heterogêneos e não demonstraram evidências consistentes de benefício da suplementação de vitamina D sobre os desfechos clínicos e imunológicos avaliados. As evidências disponíveis sobre os efeitos da suplementação de vitamina D permanecem inconclusivas, embora alguns estudos indiquem potenciais benefícios clínicos e imunológicos. Assim, novos estudos de intervenção são necessários para elucidar o papel do nutriente como fator adjuvante no tratamento dessa doença, bem como a padronização de dose e tempo de suplementação de colecalciferol.

PALAVRAS-CHAVE: Esclerose múltipla. Vitamina D. Neuronutrição. Sistema imune. Suplementação dietética.

ABSTRACT

Multiple Sclerosis is a chronic, autoimmune neurological disease of the Central Nervous System characterized by progressive demyelination caused by unknown agents that trigger an inflammatory process.

[1] Graduada em Nutrição, Universidade Federal do Piauí, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros, Picos, Piauí, Brasil.
[2] Mestrando(a), Programa de Pós-Graduação em Alimentação e Nutrição, Universidade Federal do Piauí, Campus Ministro Petrônio Portela, Teresina, Piauí, Brasil.
[3] Doutora, Professora do Curso de Nutrição, Universidade Federal do Piauí, Campus Ministro Petrônio Portela, Ininga, Teresina, Piauí, Brasil.
[4] Doutora, Professora do Curso de Nutrição, Universidade Federal do Piauí, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros, Picos, Piauí, Brasil.
[5] Doutora, Coordenadora do Curso de Nutrição, Universidade Federal do Piauí, Campus Senador Helvídio Nunes de Barros, Picos, Piauí, Brasil.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Vitamin D is an important nutrient involved in immunomodulation, neuroprotection, and autoimmunity; it is capable of preventing inflammatory responses, modulating immune-mediated damage, and suppressing inappropriate immune responses. The aim of this study was to investigate the effect of vitamin D supplementation on the clinical and immunological parameters of individuals with Multiple Sclerosis through a systematic review of available clinical trials. A literature search was conducted using the PubMed, Lilacs, Scopus, ScienceDirect, and Cochrane databases. PRISMA guidelines were followed in conducting this review. The Cochrane Collaboration tool was used to assess the risk of bias in the included trials. Following article screening, nine clinical trials were included. Analyzed outcomes comprised relapse rate, disability, parameters related to lesions observed via magnetic resonance imaging, serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] concentration, and immunological markers, including cytokines and cellular parameters. Results were heterogeneous and did not demonstrate consistent evidence of benefit from vitamin D supplementation regarding the clinical and immunological outcomes evaluated. Available evidence on the effects of vitamin D supplementation remains inconclusive, although some studies indicate potential clinical and immunological benefits. Thus, further intervention studies are needed to elucidate the nutrient's role as an adjunct in treating this disease, as well as to standardize the dosage and duration of cholecalciferol supplementation.

KEYWORDS: *Multiple Sclerosis. Vitamin D. Neuronutrition. Immune System. Dietary Supplementation.*

RESUMEN

La esclerosis múltiple es una enfermedad neurológica autoinmune crónica del sistema nervioso central caracterizada por una desmielinización progresiva causada por agentes desconocidos, que desencadenan un proceso inflamatorio. La vitamina D es un nutriente importante porque actúa en la inmunomodulación, la neuroprotección y la autoinmunidad, pudiendo prevenir respuestas inflamatorias, intervenir en lesiones inmunomediadas y suprimir respuestas inmunitarias inapropiadas. El objetivo de este estudio fue investigar el efecto de la suplementación con vitamina D en los parámetros clínicos e inmunológicos de individuos con esclerosis múltiple a través de una revisión sistemática de los ensayos clínicos disponibles. La búsqueda de artículos se realizó en las bases de datos PubMed, Lilacs, Scopus, ScienceDirect y Cochrane. Se siguieron las recomendaciones PRISMA para realizar esta revisión. Se utilizó la herramienta de la Colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo de los ensayos incluidos. Después de la selección de los artículos, se incluyeron nueve ensayos clínicos. Los resultados analizados incluyeron la tasa de recaída, la discapacidad, parámetros relacionados con las lesiones observadas mediante resonancia magnética, la concentración sérica de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] y marcadores inmunológicos, incluyendo citocinas y parámetros celulares. Los resultados fueron heterogéneos y no demostraron evidencia consistente de beneficio de la suplementación con vitamina D en los resultados clínicos e inmunológicos evaluados. La evidencia disponible sobre los efectos de la suplementación con vitamina D sigue siendo inconclusa, aunque algunos estudios indican posibles beneficios clínicos e inmunológicos. Por lo tanto, se necesitan nuevos estudios de intervención para dilucidar el papel de este nutriente como factor coadyuvante en el tratamiento de esta enfermedad, así como la estandarización de la dosis y la duración de la suplementación con colecalciferol.

PALABRAS CLAVE*: Esclerosis Múltiple. Vitamina D. Neuronutrición. Sistema inmunitario. Suplementación dietética.*

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla é uma doença neurológica crônica e autoimune do sistema nervoso central (SNC) caracterizada pela desmielinização progressiva decorrente da ação de agentes desconhecidos, que desencadeiam um processo inflamatório mediado por células T (Munger *et al*., 2006). Essa patologia é complexa e sua etiologia não está claramente elucidada, entretanto, desenvolve-se, principalmente, em pessoas no início da idade adulta, acarretando condições de sobrevivência desafiadoras (Thompson *et al*., 2018).

Em 2018, dados sobre a prevalência da esclerose múltipla mostram que cerca de 2,3 milhões de pessoas em todo o mundo apresentam o diagnóstico da doença, o que corresponde a aproximadamente 50-300 casos a cada 100.000 pessoas, sendo estimado valores superiores em 2020, com 2,8 milhões de pessoas vivendo com essa patologia no mundo (ABEM, 2020; Klineova; Lublin, 2018; Langlois; Denimal, 2023). No entanto, é possível que esta quantidade seja subestimada, pois países populosos, como a Índia e a China, por exemplo, dispõem de poucos estudos publicados sobre o tema (Thompson *et al*., 2018). No Brasil, a Associação Brasileira de esclerose múltipla estima que cerca de 40 mil brasileiros convivem com a doença (ABEM, 2024).

A fisiopatologia da esclerose múltipla envolve a infiltração do SNC por células B e T autorreativas, as quais ao exercerem sua função efetora promovem a neurodegeneração progressiva, com perda da mielina e menor velocidade de condução nervosa (Carlberg; Mycko, 2023; Valado, 2018) e ocorrência de sintomas neurológicos progressivos (Faiola; Tyszka; Besson, 2022; Greenberg; Aminoff; Simon, 2014). Nesse contexto, a vitamina D ganha relevância ao apresentar funções imunomoduladoras, como na regulação do crescimento e diferenciação de células B e T, auxiliando na prevenção de lesões imunomediadas, tornando-se um nutriente relevante no tratamento de doenças autoimunes e infecciosas (Jagannath *et al.*, 2018; Matías-Guíu *et al.,* 2018; Peters; Martini, 2014; Sîrbe *et al.*, 2022).

Nesse sentido, pesquisas têm reportado que indivíduos com esclerose múltipla apresentam concentrações séricas reduzidas de vitamina D desde o início da doença (Bhargava *et al*., 2017; Kusumadewi *et al*., 2018; Nieves *et al*., 1994). Em razão disso, a deficiência de vitamina D em indivíduos com esclerose múltipla tem sido relacionada ao agravamento do quadro clínico de pacientes com essa patologia, bem como à maior atividade e progressão da doença e o aumento da frequência de recaídas (Matías-Guíu et al., 2018; Piedel *et al*., 2021). Dessa maneira, pesquisas têm verificado que a melhora das concentrações de vitamina D no organismo de indivíduos com a doença tem função no controle da destruição imunológica dos axônios,

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

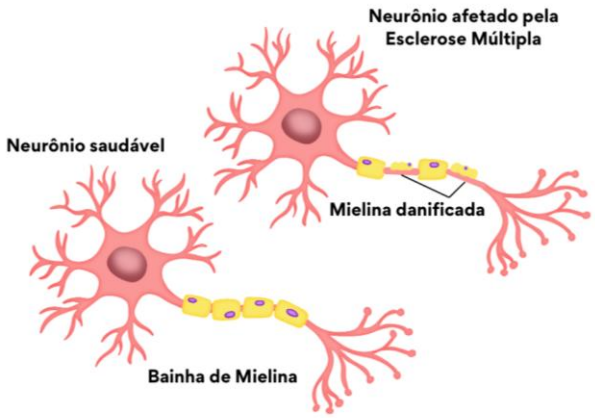
atuando na redução da sua desmielinização e no seu reparo (Carlberg; Mycko, 2023; Wasnik *et al*., 2020; Burton *et al*., 2010).

Nesse contexto, a deficiência de vitamina D tem sido associada a maior risco de desenvolvimento de esclerose múltipla. Em razão de suas propriedades imunomoduladoras e anti-inflamatórias, a vitamina D tem sido investigada quanto ao seu possível papel na modulação da atividade da doença e na melhora de desfechos clínicos e imunológicos em indivíduos com esclerose múltipla. Contudo, apesar das evidências sobre a associação entre baixos níveis dessa vitamina e a esclerose múltipla, os efeitos da suplementação sobre a evolução clínica e parâmetros imunológicos da doença ainda não estão completamente esclarecidos. Por essa razão, esta revisão tem como objetivo avaliar sistematicamente os efeitos clínicos e imunológicos da suplementação de vitamina D em adultos com esclerose múltipla.

1. REFERENCIAL TEÓRICO

A esclerose múltipla é uma doença neurodegenerativa, crônica, inflamatória e autoimune, caracterizada pelo ataque das células de defesa do organismo ao SNC, resultando em desmielinização, lesões cerebrais e medulares e comprometimento da condução dos impulsos nervosos. A destruição progressiva da bainha de mielina favorece o acúmulo de danos neurológicos e pode levar à incapacidade irreversível nos estágios mais avançados da doença (Figura 1) (ABEM, 2024; Riccio; Rossano, 2018; Faiola; Tyszka; Besson, 2022).

Figura 1. Neurônio saudável e neurônio afetado pela esclerose múltipla



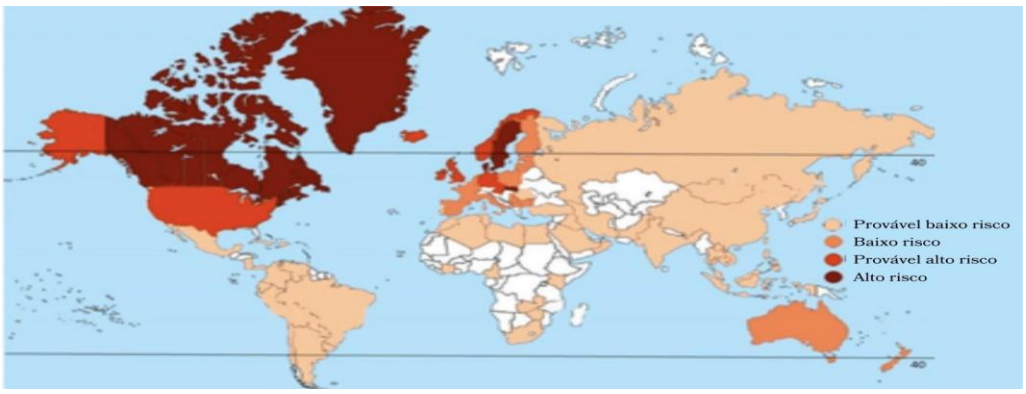
Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

A esclerose múltipla apresenta quatro fenótipos principais: esclerose múltipla Recorrente-Remitente (EMRR), esclerose múltipla Progressiva Primária (EMPP), esclerose múltipla Progressiva Secundária (EMPS) e Síndrome Clinicamente Isolada (*Clinically Isolated Syndrome* – CIS). A EMRR caracteriza-se por surtos de piora neurológica seguidos de recuperação total ou parcial, sem progressão aparente da doença. A EMPP apresenta progressão contínua da incapacidade desde o início dos sintomas, enquanto a EMPS corresponde à evolução de uma fase inicial recorrente-remitente para um curso progressivo, com ou sem recidivas. Já a CIS representa a primeira manifestação clínica sugestiva de desmielinização inflamatória, porém ainda insuficiente para preencher os critérios de disseminação no tempo exigidos para o diagnóstico de EM (Reich; Lucchinetti; Calabresi, 2018; Brasil, 2022).

A etiologia da esclerose múltipla é multifatorial, envolvendo fatores genéticos e ambientais, como baixa exposição solar, obesidade, tabagismo, infecção pelo vírus Epstein-Barr, dieta ocidental, sedentarismo, exposição a toxinas e baixos níveis de vitamina D (Pereira, 2009; Reich; Lucchinetti; Calabresi, 2018; Riccio; Rossano, 2018; Doshi; Chataway, 2017). Em 2020, aproximadamente 2,8 milhões de pessoas viviam com esclerose múltipla no mundo, tornando-a a principal doença neurológica incapacitante de adultos jovens entre 20 e 40 anos, embora também acometa crianças e adolescentes (ABEM, 2020; Klineova; Lublin, 2018; Langlois; Denimal, 2023). A doença é mais prevalente em regiões de altas latitudes, como o norte da Europa, possivelmente em razão da menor exposição solar (Figura 2) (Reich; Lucchinetti; Calabresi, 2018; Thompson *et al.*, 2018; Bartosik-Psujek; Psujek, 2019). No Brasil, a prevalência varia de 5,01 a 20 casos por 100.000 habitantes, com maior ocorrência nas regiões Sul e Sudeste (ABEM, 2020; Takahashi *et al*., 2021).

Figura 2. Risco global de desenvolvimento da esclerose múltipla



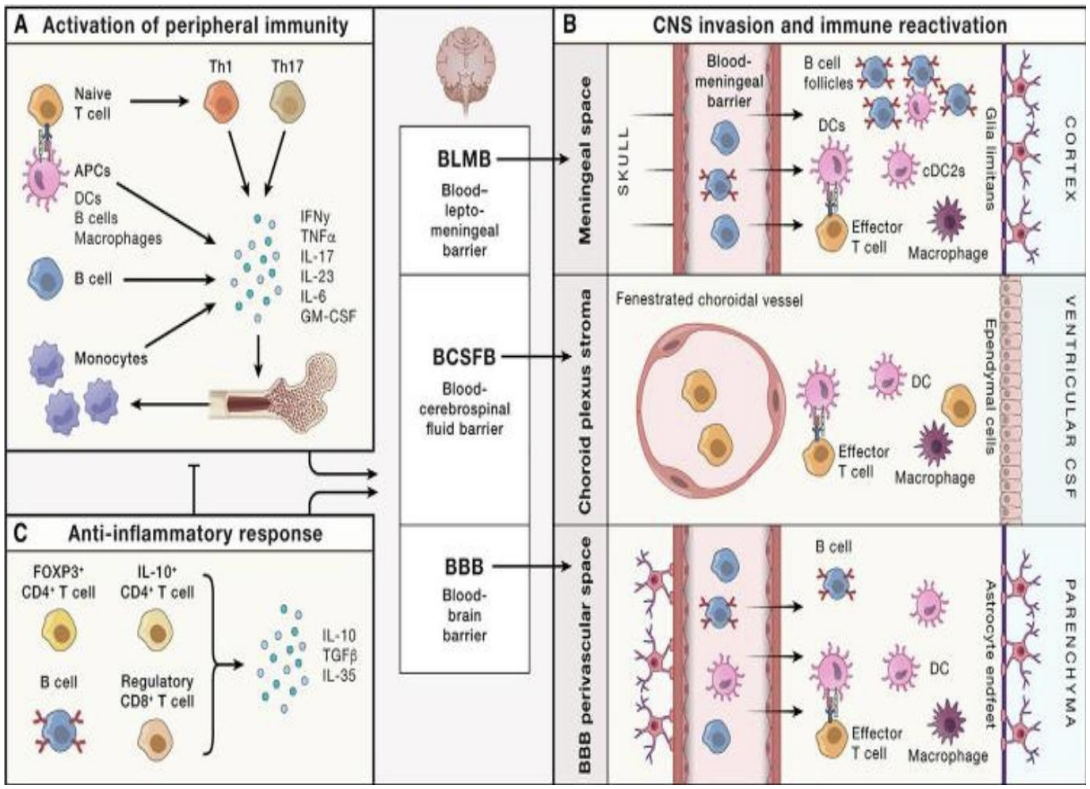
Fonte: Adaptado de Tarlinton et al. (2019).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Quanto à fisiopatologia da esclerose múltipla, a perda da bainha de mielina compromete a condução dos impulsos nervosos, resultando em manifestações como fraqueza, fadiga, espasticidade, dormência, tremor, perda de coordenação, neurite óptica e diplopia, cuja evolução varia entre os pacientes (ABEM, 2024; Greenberg; Aminoff; Simon, 2014). A doença também está associada ao aumento do risco de acidente vascular cerebral (AVC), declínio cognitivo, depressão, incapacidade funcional, redução da expectativa de vida e importante impacto socioeconômico (Glabska *et al.,* 2021; Faiola; Tyszka; Besson, 2022; Reich; Lucchinetti; Calabresi, 2018; Thompson *et al*., 2018).

O desenvolvimento da esclerose múltipla ocorre em quatro etapas, conforme a Figura 3: ativação de linfócitos B e T autorreativos, migração dessas células através da barreira hematoencefálica, resposta inflamatória no SNC e neurodegeneração progressiva (Carlberg; Mycko, 2023; Valado, 2018).

Figura 3. Invasão do SNC na esclerose múltipla

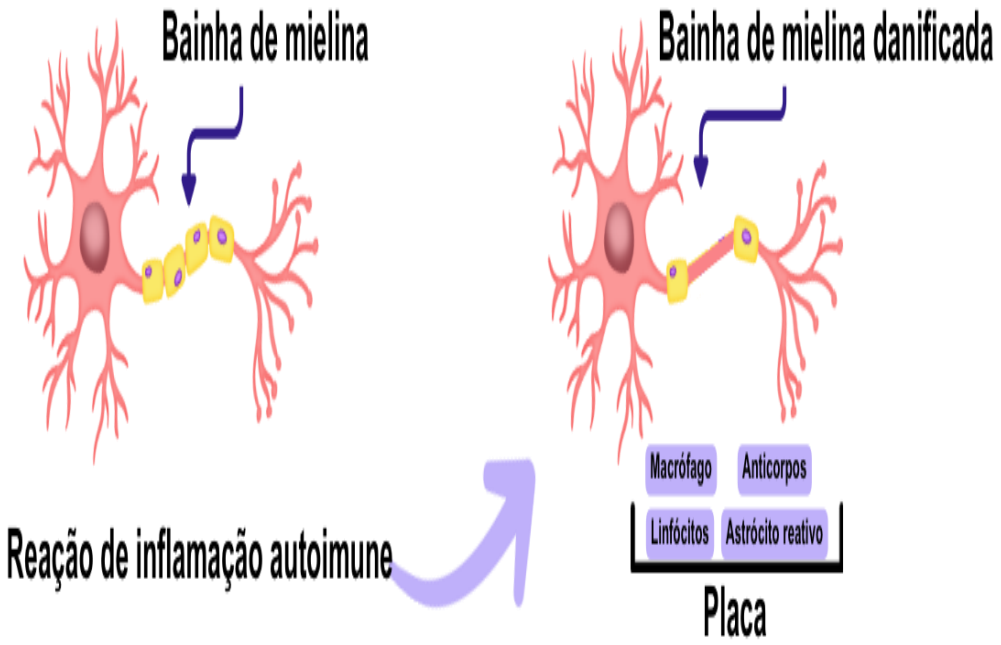


Fonte: Charabati et al. (2023).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Esse processo caracteriza uma reação de hipersensibilidade do tipo IV, na qual linfócitos T, macrófagos e astrócitos desencadeiam uma resposta inflamatória com liberação de citocinas pró-inflamatórias, promovendo desmielinização, lesão de oligodendrócitos e axônios e formação de placas (Figura 4), responsáveis pelos sintomas neurológicos característicos da doença (Pereira, 2009; Faiola; Tyszka; Besson, 2022; Greenberg; Aminoff; Simon, 2014).

Figura 4. Formação das placas na esclerose múltipla



Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

O diagnóstico da esclerose múltipla é baseado na avaliação clínica, história do paciente, exames de imagem e laboratoriais. Atualmente, os Critérios de McDonald de 2017 são os mais utilizados e exigem evidências de disseminação da doença no tempo e no espaço, caracterizadas por episódios neurológicos distintos (Thompson *et al.,* 2018). Como exames complementares, destacam-se a ressonância magnética do crânio e da coluna, a análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) e os potenciais evocados, que auxiliam na confirmação diagnóstica (ABEM, 2024). O diagnóstico de esclerose múltipla é estabelecido quando os Critérios de McDonald são atendidos e não há outra condição que explique melhor o quadro

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

clínico; caso contrário, considera-se apenas a possibilidade diagnóstica ou outra doença neurológica (Thompson *et al*., 2018).

Assim, trata-se de uma doença inflamatória e neurodegenerativa do SNC, na qual mecanismos de autoimunidade contribuem para a desmielinização, a inflamação e o dano axonal, promovendo ataque ao SNC, desmielinização, neuroinflamação e dano tecidual progressivo (Silveira; Coutinho; Rocha Sobrinho, 2020). Nesse aspecto, a vitamina D exerce importante ação imunomoduladora ao induzir a diferenciação de monócitos e macrófagos, potencializando sua atividade antimicrobiana e contribuindo para o autocontrole da resposta imune (Lopes, 2014; Silveira; Coutinho; Rocha Sobrinho, 2020).

Apesar da vitamina D ter benefícios potenciais, ainda não há um consenso na literatura científica. Trata-se de uma vitamina lipossolúvel e precursora de um hormônio esteroide, produzida principalmente por meio da exposição à radiação ultravioleta B (UVB) e essencial para diversas funções fisiológicas (Câmara *et al*., 2021). Além de atuar na homeostase do cálcio e no metabolismo ósseo, participa da proliferação e diferenciação celular, da função neuromuscular, cardiovascular e, especialmente, da modulação da imunidade inata e adaptativa, regulando células como linfócitos T e B, macrófagos e células dendríticas (Peters; Martini, 2014; Sîrbe *et al*., 2022). Dessa forma, exerce ações imunomoduladoras, neuroprotetoras e anti-inflamatórias, contribuindo para o controle de respostas imunomediadas (Jagannath *et a*l., 2018; Sîrbe *et al*., 2022).

Por ser lipossolúvel, a vitamina D é absorvida juntamente com as gorduras no intestino delgado e transportada ao fígado pelos quilomícrons. Suas principais formas são o ergocalciferol (vitamina D2) e o colecalciferol (vitamina D3) (Quadro 1) (Premaor; Furlanetto, 2006; Oliveira *et al*., 2014).

Quadro 1. Formas de Vitamina D

NOME	DESIGNAÇÃO CLÍNICA	ABREVIATURA	FONTE
Ergocalciferol	Vitamina D2	D2	Deriva do ergosterol irradiado em planta
Colecalciferol	Vitamina D3	D3	De origem animal ou produzido por ação dos raios ultravioletas na pele

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Calcidiol	25-Hidroxivitamina D	25(OH)D	Forma circulante de vitamina D, reflete níveis globais de vitamina D
Calcitriol	1,25-Dihidroxivitamina D	1,25(OH)2D	Forma ativa que atua como hormona ligando-se ao receptor da vitamina D

Fonte: Adaptado de Tang et al. (2012).

A vitamina D2 é obtida principalmente de leveduras, cogumelos e plantas, enquanto a vitamina D3 pode ser produzida na pele após exposição à radiação ultravioleta B (UVB) ou obtida pela alimentação (Charoenngam; Holick, 2020). Na síntese endógena, o 7-dehidrocolesterol é convertido em vitamina D3, que sofre hidroxilação no fígado, formando a 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], e posteriormente nos rins, pela enzima CYP27B1, originando sua forma biologicamente ativa, a 1,25-diidroxivitamina D [$1,25(OH)_2D$] (Neves, 2019).

A vitamina D proveniente da dieta é absorvida no intestino delgado juntamente com as gorduras e, após sua ativação, liga-se ao receptor de vitamina D (RVD), regulando a homeostase do cálcio e a resposta imunológica. Além de estimular células da imunidade inata, como monócitos e macrófagos, favorece a diferenciação de células T reguladoras (Treg e TR1), contribuindo para o controle da inflamação e da resposta imune (Alharbi, 2015; Bartosik-Psujek; Psujek, 2019; Carlberg; Mycko, 2023; Charoenngam; Holick, 2020). A excreção desse nutriente ocorre principalmente pelas fezes e, em menor proporção, pela urina (Holick, 2007).

A exposição solar constitui a principal fonte natural de vitamina D, porém a síntese cutânea é influenciada por fatores diversos, tais como latitude, estação do ano, pigmentação da pele, idade, vestuário e hábitos de exposição solar. Além da exposição solar, essa vitamina também pode ser obtida por meio da alimentação, especialmente pelo consumo de peixes gordurosos, óleo de fígado de bacalhau, ostras e ovos, embora sua absorção dietética seja limitada, tornando a suplementação necessária em casos de deficiência ou insuficiência, conforme a avaliação clínica e bioquímica individual (Alharbi, 2015; Câmara *et al*., 2021; Maeda *et al*., 2014).

A deficiência de vitamina D é caracterizada por concentrações séricas de 25(OH)D inferiores a 20 ng/mL, enquanto valores entre 20 e 30 ng/mL são considerados insuficientes e concentrações entre 30 e 100 ng/mL, adequadas. Para a população saudável até 60 anos, níveis acima de 20 ng/mL são considerados suficientes, enquanto grupos de risco, como idosos,

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

gestantes e pacientes com doenças ósseas, inflamatórias ou autoimunes, devem manter concentrações entre 30 e 60 ng/mL (Cândido, 2020; Maeda *et al.*, 2014).

As recomendações de ingestão, expostas no Quadro 2, variam de 400 a 800 UI/dia, conforme a faixa etária, porém a ingestão da população frequentemente é inferior ao recomendado. Dessa forma, a fortificação de alimentos e a suplementação tornam-se estratégias importantes, embora o Brasil ainda não possua política de fortificação de alimentos com vitamina D (Plantone *et al*., 2022; Peters; Martini, 2014; Holick, 2007). Evidências indicam ainda que o colecalciferol (vitamina D3) apresenta maior eficácia que o ergocalciferol (vitamina D2) na elevação das concentrações séricas de vitamina D (Catarino; Claro; Viana, 2016).

Quadro 2. Doses de manutenção diárias de vitamina D recomendadas para população geral e para população de risco para deficiência

FAIXAS ETÁRIAS	POPULAÇÃO GERAL (UI)	POPULAÇÃO DE RISCO (UI)
0 - 12 meses	400	400 - 1.000
1 - 8 anos	400	600 - 1.000
9 - 18 anos	600	600 - 1.000
19 - 70 anos	600	1.500 - 2.000
> 70 anos	800	1.500 - 2.000
Gestantes 14 - 18 anos	600	600 - 1.000
Gestantes > 18 anos	600	1.500 - 2.000
Lactantes 14 - 18	600	600 - 1.000
Lactantes > 18 anos	600	1.500 - 2.000

Fonte: Adaptado de Maeda et al. (2014).

A avaliação do estado nutricional da vitamina D deve ser realizada pela dosagem sérica de 25(OH)D, principal forma circulante da vitamina, enquanto a dosagem de $1,25(OH)_2D$ não é recomendada por apresentar meia-vida curta e sofrer influência do paratormônio (PTH) (Catarino; Claro; Viana, 2016; Galvão *et al.,* 2013; Marques *et al*., 2010). Por outro lado, a

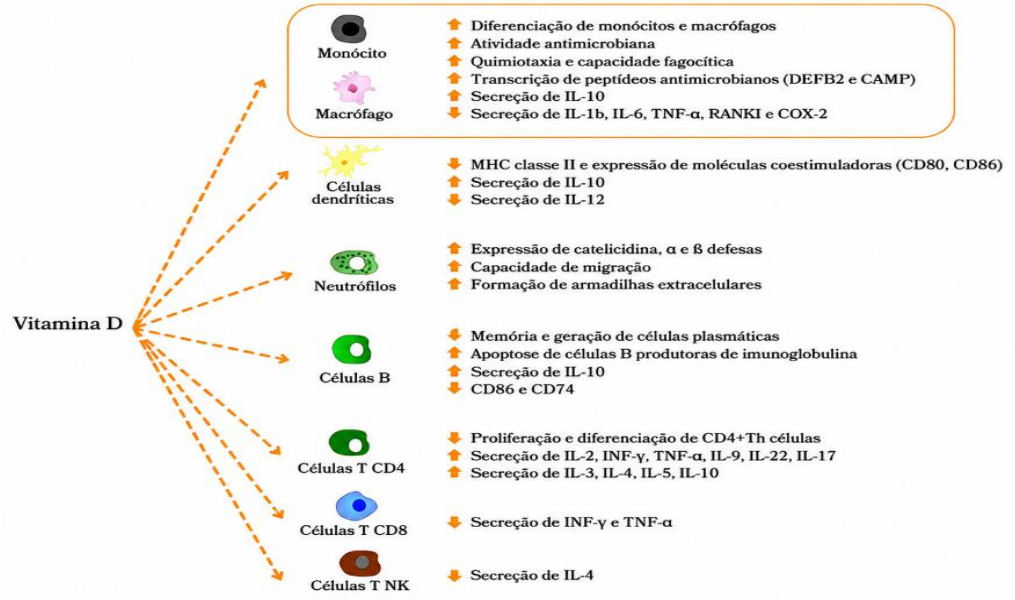
Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

avaliação de segurança também é fundamental, especialmente em estudos que usam doses elevadas. Isso porque o aumento excessivo de vitamina D pode favorecer hipercalcemia e hipercalciúria, além de outros eventos adversos relacionados à toxicidade. Logo, a avaliação da suplementação deve considerar, além da capacidade de elevar as concentrações de vitamina D, a ocorrência de eventos adversos e alterações bioquímicas potencialmente associadas ao excesso de vitamina D (Billington et al., 2019).

A esclerose múltipla é uma doença inflamatória e neurodegenerativa do SNC na qual mecanismos de autoimunidade contribuem para a desmielinização, a inflamação e o dano axonal, promovendo ataque ao SNC, desmielinização, neuroinflamação e dano tecidual progressivo (Silveira; Coutinho; Rocha Sobrinho, 2020). Nesse contexto, a vitamina D exerce importante ação imunomoduladora ao induzir a diferenciação de monócitos e macrófagos, potencializando sua atividade antimicrobiana e contribuindo para o autocontrole da resposta imune (Lopes, 2014; Silveira; Coutinho; Rocha Sobrinho, 2020).

As propriedades imunomoduladoras da vitamina D fornecem uma plausível base biológica para sua investigação na esclerose múltipla (Figura 5). Sua ação ocorre por meio do RVD, expresso em diferentes células do sistema imunológico, como células dendríticas, monócitos, medula óssea e timo, além de ter sua expressão aumentada em linfócitos T e B quando ativados (Lopes, 2014; Moura; Berrondo, 2020).

Figura 5. Atuação da vitamina D no sistema imune



Fonte: Adaptado de Plantone et al. (2022).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Assim, a ativação do RVD nessas células pode modular a apresentação de antígenos e a diferenciação e atividade de subpopulações de linfócitos T, o que favorece um perfil imunológico menos pró-inflamatório. Nesse contexto, a vitamina D pode reduzir a atividade de células Th1 e Th17 e a produção de citocinas pró-inflamatórias, ao mesmo tempo em que favorece a expansão e função de células T reguladoras (Treg), o que constitui mecanismos potencialmente relevantes para a contenção da resposta autoimune envolvida na esclerose múltipla (Arnson; Amital; Shoenfeld, 2007; Lang et al., 2014; Lopes, 2014; Marques et al., 2010; Prietl et al., 2013; Shirazi et al., 2015).

Contudo, a existência de mecanismos imunomoduladores biologicamente plausíveis não implica, necessariamente, que a suplementação de vitamina D produza benefícios clínicos mensuráveis na esclerose múltipla. Isso porque a redução de citocinas pró-inflamatórias ou a modulação de subpopulações de células T não se traduz diretamente na redução de surtos ou menor progressão da incapacidade. Essa possível dissociação entre os efeitos imunológicos e desfechos clínicos pode estar relacionada à complexidade da fisiopatologia dessa doença, na qual os fatores genéticos, imunológicos e neurodegenerativos interagem, bem como às diferenças entre os estudos quanto às concentrações basais de 25(OH)D, doses e duração da suplementação, características clínicas dos participantes e terapias modificadoras da doença utilizadas concomitantemente (Gill et al., 2024; Hashemi et al., 2018; Muris et al., 2016).

Além disso, embora a deficiência de vitamina D seja frequentemente observada em indivíduos com esclerose múltipla e níveis reduzidos de 25(OH)D tenham sido associados a maior atividade da doença em diferentes estudos observacionais, essas associações não estabelecem, por si só, uma relação causal nem demonstram que a correção da deficiência seja suficiente para modificar a evolução clínica da doença. Dessa forma, os efeitos imunológicos observados após a suplementação devem ser interpretados em conjunto com desfechos clínicos e radiológicos, uma vez que alterações em marcadores imunológicos isolados podem não refletir necessariamente mudanças na atividade ou progressão da esclerose múltipla (Holmoy et al., 2019; Muris et al., 2016; Rolf et al., 2017; Smolders et al., 2020).

As pesquisas têm demonstrado que pacientes com esclerose múltipla frequentemente apresentam hipovitaminose D (Tabela 1). Etemadifar e Janghorbani (2015) encontraram média sérica de 15,3 ng/mL em gestantes com esclerose múltipla; Golan *et al.* (2013), 19,2 ng/mL; e Hernández-Ledesma *et al.* (2021), 17,3 ng/mL, valores considerados insuficientes (<20 ng/mL). Em relação à suplementação, Charoenngam e Holick (2020) relataram melhora clínica e radiológica em pacientes com esclerose múltipla tratados com doses elevadas de vitamina D3

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

(50.000 UI/dia ou 1.000 UI/kg/dia), incluindo um relato de caso com uso de 40.000 UI/dia por cinco anos, associado à melhora neurológica.

No ensaio clínico piloto, duplo-cego e randomizado de Sotirchos *et al*. (2016), 40 pacientes com esclerose múltipla recorrente-remitente receberam 10.000 UI/dia ou 400 UI/dia de colecalciferol durante seis meses. O grupo de alta dose apresentou aumento médio de 34,9 ng/mL na concentração sérica de 25(OH)D e redução da produção de IL-17, sugerindo potencial efeito imunomodulador e terapêutico da vitamina D na esclerose múltipla. Apesar disso, esses achados imunológicos devem ser interpretados com cautela, uma vez que não se configuram, isoladamente, como evidência de benefício clínico, já que a redução de um marcador associado à atividade inflamatória não implica redução de surtos, incapacidade ou progressão da doença (Holmoy et al., 2019; Muris et al., 2016; Rosjo et al., 2015).

Abaixo, a Tabela 1 detalha os estudos que avaliaram o estado nutricional da vitamina D na população com esclerose múltipla.

Tabela 1. Estudos que avaliaram o estado nutricional da vitamina D na população com esclerose múltipla

TIPO DE ESTUDO	N° DE PARTICIPANTES	NÍVEL SÉRICO DE 25(OH)D	REFERÊNCIAS
Randomizado e controlado	15	15,3 ng/mL	Etemadifar; Janghorbani, 2015
Randomizado	45	19,2 ng/mL	Golan *et al.*, 2013
Observacional Transversal	25	17,5 ng/mL	Hernández-Ledesma *et al.*, 2021

Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

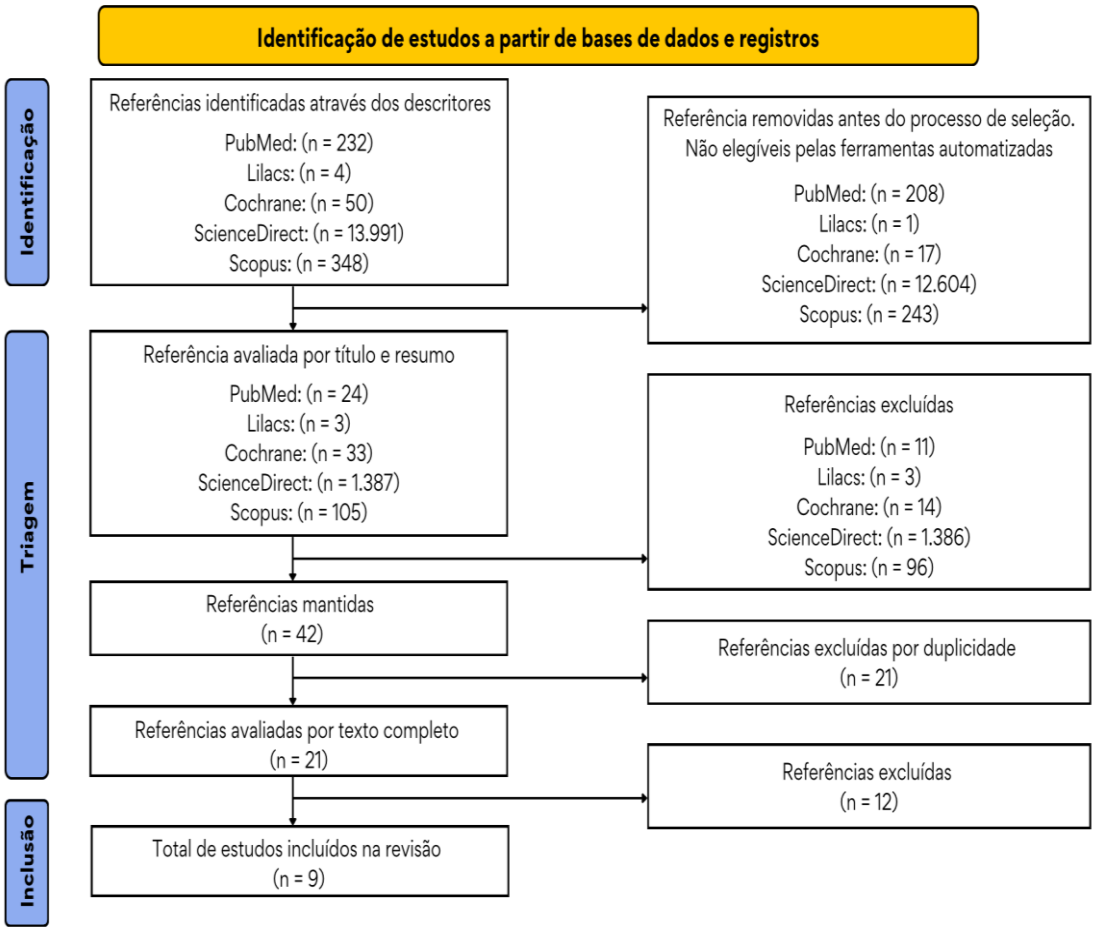
2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática realizada para selecionar estudos experimentais que avaliaram o impacto da suplementação de vitamina D em parâmetros clínicos e imunológicos em adultos com esclerose múltipla (protocolo registrado na Plataforma PROSPERO do *National Institute for Health Research* (NIHR), CRD42025635521).

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

O presente estudo seguiu as recomendações PRISMA *(Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)* para organizar os resultados em quatro etapas: identificação, triagem, elegibilidade e inclusão dos estudos. Além disso, foi apresentado o número de estudos excluídos e os selecionados ao final de cada etapa (PRISMA, 2020). Processo exposto na Figura 6.

Figura 6. Fluxograma de triagem PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)



Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

O presente estudo foi composto por seis etapas, sendo elas: 1º identificação da temática, 2º definição dos critérios de inclusão e exclusão, 3º seleção dos estudos, 4º categorização dos estudos, 5º análise e interpretação dos resultados e 6º apresentação da revisão (Botelho; De Almeida Cunha; Macedo, 2011). Para definição da temática, tomou-se a estratégia PICOT para

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

elaborar a questão norteadora desta revisão: “Qual o impacto da suplementação da vitamina D em parâmetros clínicos e imunológicos em adultos com esclerose múltipla?”, processo este, disposto na Tabela 2.

Tabela 2. Critérios PICOT para inclusão dos estudos

ABREVIAÇÃO	DEFINIÇÕES	PERGUNTA AO COMPONENTE
P	População	Adultos diagnosticadas com esclerose múltipla
I	Intervenção	Suplementação de vitamina D
C	Comparação	Tratamento convencional ou placebo
O	Desfecho	Melhora do quadro clínico e imunológico da esclerose múltipla
T	Tipo de estudo	Estudo Controlado Randomizado

Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

A busca por artigos foi realizada nas bases de dados eletrônicas National Library of Medicine (Pubmed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scopus, ScienceDirect e Cochrane, durante o período de 7 a 22 de novembro de 2024, tendo como critérios de inclusão apenas ensaios clínicos randomizados realizados em todo o mundo em adultos entre 18 e 59 anos de idade com esclerose múltipla que estivessem ou não fazendo suplementação de Vitamina D, sem nenhuma outra patologia e que aderiram ou não ao tratamento convencional, bem como estudos que avaliaram o estado sintomatológico nestas possíveis situações, publicados somente no idioma inglês ou português, com limite de publicação dos últimos 10 anos (2014-2024).

Assim, foram excluídos estudos observacionais, estudos transversais, estudos de caso-controle, artigos de revisão, artigos que não estavam disponíveis na íntegra, pesquisas realizadas em modelo animal e estudos que não apresentaram relação com a temática, considerados irrelevantes.

A estratégia de busca teve como base os *descritores “Multiple Sclerosis”, “Vitamin D”, “Dietary Supplements”* e *“Immune System”, todos cadastrados* nas plataformas DeCS

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

(Descritores em Ciências da Saúde) e MeSH *(Medical Subject Headings).* Os cruzamentos utilizados na pesquisa dos artigos foram: *"Multiple Sclerosis" and "Vitamin D" and "Dietary Supplements" and "Immune System" e "Multiple Sclerosis" and "Vitamin D" and "Dietary Supplements".*

A seleção dos artigos foi realizada por dois revisores independentes por meio da leitura do título e resumo, excluindo aqueles considerados irrelevantes e realizando o mesmo procedimento na leitura do texto completo. Eventuais discordâncias entre os revisores foram resolvidas por um terceiro pesquisador.

Na primeira fase da pesquisa foram analisados título, resumo e palavras-chave dos artigos, sendo apontados os que atendiam aos critérios de elegibilidade. Os artigos selecionados na primeira fase foram analisados a partir da leitura do texto completo e aqueles elegíveis para a revisão foram identificados e os dados extraídos foram: sobrenome do primeiro autor, ano de publicação, país, idade dos participantes, sexo, amostra, dados sobre os níveis médios de vitamina D, tipos de suplementos de vitamina D utilizados, método para avaliação da concentração de vitamina D, período e dose de suplementação, e principais achados clínicos e imunológicos. O risco de viés dos ensaios clínicos incluídos nesta revisão foi avaliado utilizando a ferramenta Risk of Bias 2.0, da Cochrane.

Vale ressaltar que a heterogeneidade metodológica dos estudos — como variações de dose, duração e características populacionais — dificultou a obtenção de conclusões definitivas sobre a eficácia e segurança da suplementação de vitamina D. Essas diferenças metodológicas podem ter influenciado os desfechos observados, tornando desafiadora a comparação direta entre os estudos. Dessa forma, os estudos foram separados em ordem crescente de suplementação, ajudando a identificar um padrão consistente nos resultados.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Caracterização dos estudos

Foram identificados 14.025 artigos por meio de pesquisa nas bases de dados PubMed (n=232), Lilacs (n=4), Cochrane (n=50), ScienceDirect (n=13.991) e Scopus (n=348). Após o processo de seleção e remoção de artigos duplicados, nove artigos foram considerados elegíveis para esta revisão sistemática. A Tabela 3 apresenta as características dos ensaios clínicos incluídos

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Tabela 3. Características dos ensaios clínicos incluídos

AUTOR; ANO; PAÍS	IDADE; SEXO; AMOSTRA	NÍVEL MÉDIO DE VITAMINA D	TIPO DE SUPLEMENTO; MÉTODO AVALIATIVO	PERÍODO; DOSE; FENÓTIPO DE ESCLEROSE MÚLTIPLA	PRINCIPAIS RESULTADOS
Sotirchos et al., 2016 Estados Unidos	18-55 F/M 40 Fenótipo: EMRR Comparação entre doses altas vs doses baixas de colecalciferol	AD: 27,1 ng/mL (67,6 nmol/L) BD: 27,9 ng/mL (69,6 nmol/L)	Colecalciferol; Imunoensaio quimioluminescente	24 semanas 10.000 UI/d + 400 UI (Alta dose) e 400 UI/d + 400 UI (Baixa dose) Pacientes faziam uso de terapias imunomoduladoras ou não faziam tratamento	Redução da proporção de células T CD4+ produtoras de IL-17 e a proporção de células CD85j+CD8+, nas células CD161+CD4 efetora. Aumento das células T CD4+ de memória central e ingênuas. Efeitos adversos: leves e não diferiram entre os grupos. Relatados casos de náusea (n=3), elevação do cálcio sérico (n=1) e maior calciúria em 24h (n=4)
Rolf *et al.*, 2017 Holanda	18-55 F/M 58 Fenótipo: EMRR Comparação: dose	P: 53 nmol/L (21,2 ng/mL) GS: 58 nmol/L (23,2 ng/mL)	Colecalciferol; Radioimunoensaio	48 semanas 7.000 UI/d (4 semanas) seguidos 14.000 UI/d (48 semanas)	Diminuição significativa nos escores de depressão, sem diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo placebo.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

	alta de vitamina D3 vs placebo			Pacientes tratados com interferon-beta-1a subcutâneo.	A suplementação não interferiu na redução de sintomas depressivos e biomarcadores inflamatórios. Sem efeitos adversos da suplementação
Muris *et al*., 2016 Holanda	18-55 F/M 53 Fenótipo: EMRR Comparação: dose alta de vitamina D3 vs placebo	P: 60 nmol/L (24 ng/mL) GS: 54 nmol/L (21,6 ng/mL)	Colecalciferol; Radioimunoensaio	48 semanas 7.000 UI/d (4 semanas) seguidos 14.000 UI/d (48 semanas); Pacientes tratados com interferon-beta-1a subcutâneo	Não afetou a proporção de linfócitos com fenótipo regulador, nem a proporção de células T helper produtoras de citocinas pró-inflamatórias. Sem efeitos adversos da suplementação
Smolders *et al*., 2020 Holanda	18-55 F/M 40 Fenótipo: EMRR Comparação: dose alta de vitamina D3 vs placebo	P: 76,7 nmol/L (30,7 ng/mL) GS: 81,8 nmol/L (32,8 ng/mL)	Colecalciferol; Espectrometria de massa	48 semanas 7.000 UI/d (4 semanas) seguidos 14.000 UI/d (48 semanas) Pacientes tratados com interferon-beta-1a subcutâneo	Níveis plasmáticos de neurofilamento baixos em pacientes tratados com Interferona beta-1a. Sem efeitos adversos da suplementação

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Mimpen *et al*., 2021 Holanda	18-55 F/M 34 Fenótipo: EMRR Comparação: dose alta de vitamina D3 vs placebo	Não relatado de forma explícita no artigo	Colecalciferol; Cromatografia líquida-espectrometria de massa	48 semanas 7.000 UI/d (4 semanas) seguidos 14.000 UI/d (48 semanas) Pacientes tratados com interferon-beta-1a subcutâneo	Portadores do alelo rs7041 apresentaram níveis de vitamina D3 reduzidos em comparação aos não portadores; Sem efeitos adversos da suplementação Portadores do alelo rs12368653 tiveram aumento na resposta sorológica de vitamina D.
Rolf *et al*., 2018 Holanda	18-50 F/M 53 Fenótipo: EMRR Comparação: dose alta de vitamina D3 vs placebo	P: 27,9 ng/mL (69,6 nmol/L) GS: 27,1 ng/mL (67,6 nmol/L)	Colecalciferol; Radioimunoensaio	48 semanas 14.000 UI/d Pacientes tratados com interferon-beta-1a subcutâneo	Não houve diferença significativa na expressão de mRNA IL2RA, nem na expressão da proteína CD25 em células T convencionais e reguladoras. Sem efeitos adversos da suplementação
Hanninen *et al*., 2020 Finlândia	18-55 F/M 66 Fenótipo: EMRR Comparação: suplementação de colecalciferol vs placebo	P: 58,5 nmol/L (23,4 ng/mL) GS: 52,2 nmol/L (20,9 ng/mL)	Colecalciferol; Radioimunoensaio	52 semanas 20.000 UI/semana Todos os pacientes estavam recebendo interferon-1-beta-1b	Aumento dos valores séricos de neurofilamentos em pacientes com esclerose múltipla estáveis tratados com interferona beta. Sem efeitos adversos da suplementação

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Rosjo *et al*., 2015 Noruega	18-50 F/M 68 Fenótipo: EMRR Comparação: suplementação de vitamina D3 vs placebo	P: 57 nmol/L (22,8 ng/mL) GS: 55,6 nmol/L (22,3 ng/mL)	Colecalciferol; Espectrometria de massa	96 semanas 20.000 UI/semana Uso de drogas modificadoras da doença (interferon beta)	Aumento dos valores médios de IL-1 e CXCL16; Redução de MMP-9 em pacientes em terapia imunomodulatória comparado com os pacientes sem terapia; Duplicação do valor sérico médio, mas não houve diferenças significativas em marcador anti-inflamatório. Sem efeitos adversos da suplementação
Holmoy *et al*., 2018 Noruega	18-50 F/M 71 Fenótipo: EMRR Comparação: suplementação de vitamina D3 vs placebo	P: 57,3 nmol/L (23 ng/mL) GS: 55,6 nmol/L (22,3 ng/mL)	Colecalciferol; Espectrometria de massa	96 semanas 20.000 UI/semana Uso de drogas modificadoras da doença (interferon beta)	A diminuição de neurofilamento pode ser restrita a pacientes que não receberam imunomoduladores, pois pacientes suplementados com vitamina D3 que não fizeram uso desses imunomoduladores tiveram redução de neurofilamento. Sem efeitos adversos da suplementação

Legenda: F: feminino; M: masculino; P: placebo; GS: grupo suplementado; AD: grupo alta dose; BD: grupo baixa dose

Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

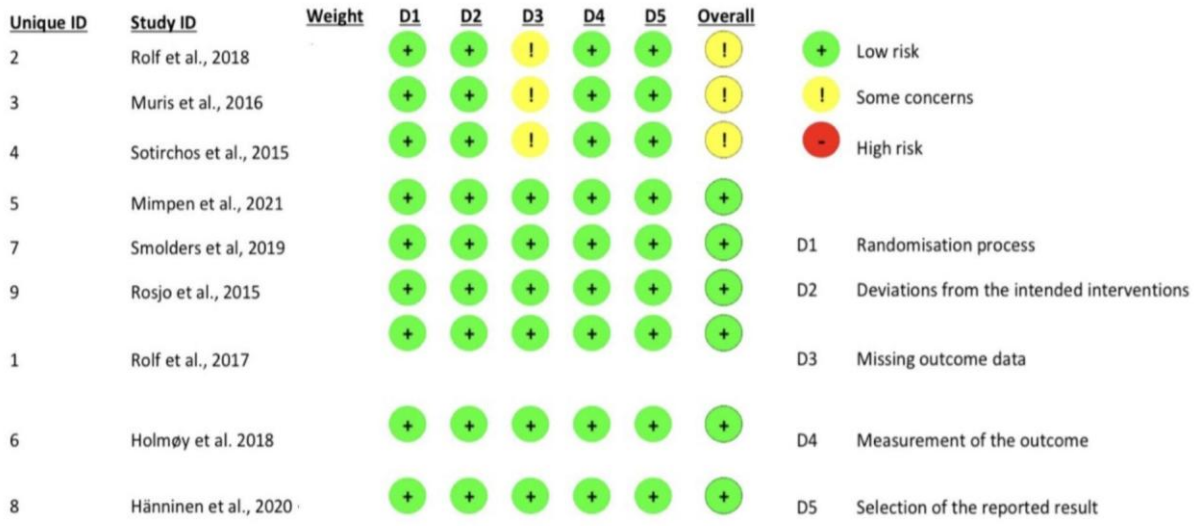
Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

A partir da avaliação dos nove estudos, observou-se que os ensaios clínicos foram realizados com adultos entre 18 e 55 anos, de ambos os sexos, diagnosticados com esclerose múltipla do subtipo Recorrente-Remitente. As doses de vitamina D3 variaram entre 800 e 20.000 UI, administradas diariamente ou semanalmente, por períodos de 24 a 96 semanas, utilizando colecalciferol. A maioria dos participantes fazia uso concomitante de imunomoduladores.

Todos os estudos investigaram os efeitos da suplementação de vitamina D3 na esclerose múltipla, sendo que três avaliaram neurofilamentos, cinco analisaram expressão gênica e apenas um investigou sintomas depressivos e biomarcadores inflamatórios.

A qualidade metodológica foi considerada satisfatória, apresentando predominantemente baixo risco de viés segundo a ferramenta Risk of Bias 2.0 (Figura 7), o que aumenta a confiabilidade dos resultados obtidos, embora alguns estudos tenham apresentado “algumas preocupações”, principalmente relacionadas às perdas de seguimento e aderência aos protocolos.

Figura 7. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos



Fonte: Adaptado de Higgins (2022).

Efeitos imunológicos da suplementação

Os nove ensaios clínicos demonstraram aumento significativo das concentrações séricas de vitamina D após a suplementação. Entretanto, os benefícios clínicos e imunológicos se mostraram inconsistentes, pois a maioria dos estudos não foi capaz de reduzir ou modular a maioria da concentração de citocinas consideradas pró-inflamatórias.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

Esse achado contrasta com o conhecido papel imunomodulador da vitamina D, hormônio esteroide capaz de reduzir a produção de citocinas pró-inflamatórias e estimular citocinas anti-inflamatórias, contribuindo para o equilíbrio da resposta imune (Lopes, 2014; Rolf *et al.*, 2017; Silveira; Coutinho; Rocha Sobrinho, 2020). Estudos recentes também reforçam que a hipovitaminose D está fortemente associada ao desenvolvimento de doenças autoimunes, incluindo a esclerose múltipla (Faiola; Tyszka; Besson, 2022).

Rolf *et al.* (2018) observaram que a suplementação de 14.000 UI/dia durante 48 semanas não promoveu alterações significativas na expressão de RNA mensageiro transcrito a partir do gene IL2RA (mRNA IL2RA), nem na proteína CD25 (cadeia alfa do receptor de interleucina-2), das células T convencionais e reguladoras. Esses resultados corroboram Muris *et al.* (2016), que também não encontraram diferenças na proporção de células T reguladoras (Treg), células B reguladoras (BReg) ou células T produtoras de citocinas pró-inflamatórias.

Em contrapartida, Sotirchos et al. (2016) verificaram redução das células T CD4+ produtoras de interleucina 17 (IL-17), redução das células CD85j+CD8+ e aumento das células T CD4+ de memória após suplementação de 10.400 UI/dia por 24 semanas. Esses efeitos sugerem melhora da regulação imunológica, redução da atividade inflamatória e possível diminuição da progressão da doença, refletindo em melhor qualidade de vida. Esses achados são corroborados por Alves *et al.* (2024), que identificaram melhora da regulação das células T e redução da inflamação em revisão integrativa.

Apesar desses resultados positivos, Rosjo *et al.* (2015) demonstraram que a suplementação não modificou significativamente IL-1Ra e quimiocina do tipo CXC ligante 16 (CXCL16), embora pacientes em uso de imunomoduladores apresentassem menores níveis de redução de metaloproteinase de matriz (MMP-9). Dessa forma, os efeitos imunológicos parecem depender de fatores como atividade da doença, terapia concomitante e características individuais.

Neurofilamentos

Os neurofilamentos constituem biomarcadores importantes de neurodegeneração e atividade inflamatória. No estudo de Hanninen *et al.* (2020) observaram que a suplementação de 20.000 UI/semana durante 52 semanas não reduziu os níveis séricos de neurofilamentos. Resultado semelhante foi encontrado por Smolders *et al.* (2020), que também não identificaram diferenças significativas após suplementação.

Holmoy et al. (2019), entretanto, verificaram redução dos neurofilamentos em pacientes que não utilizavam terapias modificadoras da doença, sugerindo que o efeito da vitamina D possa

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

ser mais evidente na ausência desses medicamentos. Esses achados indicam que a vitamina D, isoladamente, parece insuficiente para reduzir o dano axonal, conforme também discutido por Zetterberg e Blennow (2018).

Sintomas depressivos

Entre os estudos incluídos, apenas Rolf *et al.* (2017) investigaram sintomas depressivos. Os autores observaram redução significativa dos escores de depressão após 48 semanas de suplementação, porém sem diferença estatística em relação ao placebo. Também não foram encontradas alterações em fadiga nem em biomarcadores inflamatórios.

Shaffer *et al.* (2014), por outro lado, encontraram melhora moderada dos sintomas depressivos, sugerindo que a vitamina D possa beneficiar determinados grupos de pacientes.

Fatores genéticos

Mimpen *et al.* (2021) demonstraram que polimorfismos genéticos influenciam significativamente a resposta à suplementação. Portadores do alelo rs7041 apresentaram menor resposta sorológica, enquanto indivíduos com o alelo rs12368653 obtiveram maior aumento das concentrações séricas de vitamina D. Esses resultados sugerem que fatores genéticos podem explicar parte da variabilidade observada entre os estudos.

No entanto, Bhargava *et al.* (2017), encontraram resultados divergentes, indicando que concentrações suprafisiológicas de vitamina D podem alterar a resposta esperada.

Doses, segurança e limitações

As doses utilizadas variaram amplamente entre os estudos (800 a 20.000 UI, diariamente ou semanalmente), dificultando comparações diretas e impedindo a definição de um protocolo ideal.

Embora alguns estudos tenham empregado doses muito elevadas sem eventos graves, Fragoso *et al.* (2014) não observaram benefícios clínicos mesmo utilizando 87.000 UI/dia. Além disso, o limite máximo tolerável estabelecido pelo Instituto de Medicina é de 4.000 UI/dia para adultos (IOM, 2011). Doses superiores podem ocasionar hipercalcemia, nefrolitíase e outras complicações (Feige *et al.*, 2020). De fato, Sotirchos et al. (2016) relataram náuseas, hipercalcemia e aumento da relação cálcio/creatinina, eventos revertidos após suspensão da suplementação.

As limitações desta revisão incluem a heterogeneidade das doses e da duração da suplementação, pequeno tamanho amostral, diferentes níveis basais de vitamina D, uso

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

concomitante de imunomoduladores, diferenças na atividade da doença e escassez de dados individuais. Além disso, todos os estudos analisaram apenas o fenótipo EMRR, o que inviabiliza a generalização dos achados para formas progressivas da doença, nas quais os mecanismos de neurodegeneração podem ser diferentes. A magnitude dos efeitos anti-inflamatórios, neuroprotetores e imunomoduladores da suplementação pode ser maior em indivíduos com deficiência grave, o que não pôde ser verificado em função das diferentes concentrações basais reportadas nos estudos.

De modo geral, os resultados sugerem que a suplementação de vitamina D aumenta de forma consistente os níveis séricos do nutriente, porém seus benefícios clínicos e imunológicos permanecem inconclusivos. Os achados mais promissores foram observados com doses entre 10.400 UI/dia por 24 semanas e 20.000 UI/semana por 52 a 96 semanas, especialmente quando associadas a terapias modificadoras da doença. Contudo, são necessários ensaios clínicos padronizados para definir doses seguras e eficazes para pacientes com esclerose múltipla.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados desta revisão sistemática sobre os impactos da suplementação de vitamina D em adultos com esclerose múltipla foram inconclusivos. No entanto, há indícios sutis de benefícios imunomoduladores, incluindo controle da inflamação, melhora do estado imunológico, manutenção da expressão de CD25 em células Treg e redução dos níveis de MMP-9 em determinadas populações. Para esclarecer o papel da vitamina D como fator de proteção contra a doença, são necessários novos estudos de intervenção que padronizem variáveis como níveis basais de vitamina D, tamanho da amostra, dose e duração da suplementação de colecalciferol, além de características específicas da doença, como número de surtos, atividade e tempo de evolução.

REFERÊNCIAS

ALHARBI, F. M. Update in vitamin D and multiple sclerosis. **Neurosciences (Riyadh)**, v. 20, n. 4, p. 329-335, 2015. DOI: https://doi.org/10.17712/nsj.2015.4.20150357.

ALVES, G. A. S. *et al*. O papel da vitamina D no tratamento da esclerose múltipla: perspectivas clínicas e evidências recentes. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos, São Paulo,** v. 7, n. 15, p. e151755, 2024. DOI: https://doi.org/10.55892/jrg.v7i15.1755.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

ARNSON, Y.; AMITAL, H.; SHOENFELD, Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. **Ann Rheum Dis**, v. 66, n. 9, p. 1137-1142, 2007. DOI: 10.1136/ard.2007.069831

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ESCLEROSE MÚLTIPLA (ABEM). **Página inicial**. São Paulo, 2024. Disponível em: https://www.abem.org.br. Acesso em: 9 fev. 2024.

BARTOSIK-PSUJEK, H.; PSUJEK, M. Vitamin D as an immune modulator in multiple sclerosis. **Neurol Neurochir Pol**, v. 53, n. 2, p. 113-122, 2019. DOI: 10.5603/PJNNS.a2019.0015.

BHARGAVA, P. *et al*. Metabolic alterations in multiple sclerosis and the impact of vitamin D supplementation. **JCI Insight**, v. 2, n. 19, 2017. DOI: https://doi.org/10.1172/jci.insight.95302.

BILLINGTON, E. O. *et al*. Safety of High-Dose Vitamin D Supplementation: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 105, n. 4, p. 1261–1273, 2019. DOI: https://doi.org/10.1210/clinem/dgz212.

BOTELHO, L. L. R.; DE ALMEIDA CUNHA, C. C.; MACEDO, M. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. **Gestão e sociedade**, v. 5, n. 11, p. 121-136, 2011. DOI: 10.21171/ges.v5i11.1220.

BURTON, J. M. *et al*. A phase I/II dose-escalation trial of vitamin D3 and calcium in multiple sclerosis. **Neurology**, v. 74, n. 23, p. 1852-1859, 2010. DOI: https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e1cec2.

CÂMARA, J. L. *et al*. Vitamina D: uma revisão narrativa. **Revista Brasileira de Revisão de Saúde**, v. 4, n. 2, p. 5904-5920, 2021. DOI: 10.34119/bjhrv4n2-152.

CÂNDIDO, M. B. **Hipovitaminose D: uma revisão de literatura**. 2020. 58 f. Monografia (Bacharelado em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde, Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, 2020.

CARLBERG, C.; MYCKO, M. P. Linking Mechanisms of Vitamin D Signaling with Multiple Sclerosis. **Cells**, v. 12, n. 19, p. 2391, 2023. DOI: 10.3390/cells12192391.

CATARINO, A. M.; CLARO, C.; VIANA, I. Vitamina D Perspetivas Atuais. **Revista da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia**, v. 74, n. 4, p. 345-353, 2016. DOI: https://doi.org/10.29021/spdv.74.4.673.

CHARABATI, M. *et al*. Multiple sclerosis: Neuroimmune crosstalk and therapeutic targeting. **Cell, v. 186, n. 7,** p. 1309-1327, 2023. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.03.008.

CHAROENNGAM, N.; HOLICK, M. F. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. **Nutrients**, v. 12, n. 7, p. 2097, 2020. DOI: https://doi.org/10.3390/nu12072097.

DOSHI, A.; CHATAWAY, J. Multiple sclerosis, a treatable disease. **Clin Med (Lond)**, v. 17, n. 6, p. 530, 2017. DOI: https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-6-530.

ETEMADIFAR, M.; JANGHORBANI, M. Efficacy of high-dose vitamin D3 supplementation in vitamin D deficient pregnant women with multiple sclerosis: Preliminary findings of a randomized-controlled trial. **Iran J Neurol, v. 14, p. 67-73, 2015.**

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

FAIOLA, R.; TYSZKA, G. S.; BESSON, J. C. F. Influência da imunomodulação da Vitamina D no tratamento complementar da esclerose múltipla. **Revista Brasileira de Desenvolvimento**, v. 8, n. 5, p. 40497-40515, 2022. DOI: https://doi.org/10.34117/bjdv8n5-504.
FEDERAÇÃO INTERNACIONAL DE ESCLEROSE MÚLTIPLA (ABEM). Atlas da esclerose múltipla. 3. ed. [S. l.]: ABEM, 2020. Ebook. Disponível em: https://www.abem.org.br/wp-content/uploads/2020/09/AtlasOfMS_3rdEdition_traduzido.pdf. Acesso em: 18 maio 2024.

FEIGE, J. *et al.* Vitamin D supplementation in multiple sclerosis: a critical analysis of potentials and threats. **Nutrients**, v. 12, n. 3, p. 783, 2020. DOI: 10.3390/nu12030783.

FRAGOSO, Y. D. *et al*. Unfavorable outcomes during treatment of multiple sclerosis with high doses of vitamin D. J Neurol Sci, v. 346, p. 341-342, 2014. DOI: 10.1016/j.jns.2014.08.019.

GALVÃO, L. O. *et al*. Considerações atuais sobre a vitamina D. **Brasília Med, v. 50, n. 4, p. 324-332, 2013.**

GILL, A. *et al*. The Effectiveness of Vitamin D Intake in Improving Symptoms and Relapses of Multiple Sclerosis: A Systematic Review. **Cureus, v. 16, n. 9, e68565, 2024. DOI: 10.7759/cureus.68565.**

GLABSKA, D. *et al*. Vitamin D Supplementation and Mental Health in Multiple Sclerosis Patients: A Systematic Review. **Nutrients**, v. 13, n. 12, p. 4207, 2021. DOI: https://doi.org/10.3390/nu13124207

GOLAN, D. *et al*. Vitamin D supplementation for patients with multiple sclerosis treated with interferon-beta: a randomized controlled trial assessing the effect on flu-like symptoms and immunomodulatory properties. **BMC Neurology, v. 13, p. 1-10, 2013.** DOI: 10.1186/1471-2377-13-60

GREENBERG, D. A.; AMINOFF, J. M.; SIMON, R. P. **Neurologia Clínica**. 8. ed. Porto Alegre: AMGH, 2014.

HANNINEN, K. *et al.* Vitamin D supplementation and serum neurofilament light chain in interferon-beta-1b-treated MS patients. **Brain and Behavior**, v. 10, n. 9, p. e01772, 2020. DOI: 10.1002/brb3.1772.

HASHEMI, R. *et al*. Anti-inflammatory effects of dietary vitamin D3 in patients with multiple sclerosis. **Neurology Genetics, v. 4, n. 6, e278, 2018.** DOI: https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000278

HERNÁNDEZ-LEDESMA, A. L. et al. Vitamin D status, proinflammatory cytokines and bone mineral density in Mexican people with multiple sclerosis. **Mult Scler Relat Disord, v. 56, p. 103265, 2021.** DOI: https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103265

HIGGINS, J. P. T. *et al.* A revised tool for assessing risk of bias in randomized trials (RoB 2). Cochrane Methods, 2022. Disponível em: https://www.riskofbias.info. Acesso em: 9 jan. 2025.

HOLICK, M. F. Vitamin D deficiency. **N Engl J Med**, v. 357, n. 3, p. 266-281, 2007. DOI: 10.1056/NEJMra070553.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

HOLMOY, T. *et al*. Vitamin D supplementation and neurofilament light chain in multiple sclerosis. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 139, n. 2, p. 172-176, 2019. DOI: https://doi.org/10.1111/ane.13037.
INSTITUTE OF MEDICINE (IOM). Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: **The National Academies Press**, 2011.

JAGANNATH, V. A. *et al*. Vitamin D for the management of multiple sclerosis. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 9, n. 9, 2018.

KLINEOVA, S.; LUBLIN, F. D. Clinical Course of Multiple Sclerosis. **Cold Spring Harb Perspect Med.**, v. 8, n. 9, p. a028928, 2018. DOI: 10.1101/cshperspect.a028928

KUSUMADEWI, W. *et al*. Low vitamin D-25(OH) level in Indonesian multiple sclerosis and neuromyelitis optic patients. **Mult Scler Relat Disord**, v. 25, p. 329-333, 2018. DOI: https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.08.030.

LANG, C. L. et al. Vitamin D and the Immune System from the Nephrologist's Viewpoint. **ISRN Endocrinology**, v. 2014, 2014. DOI: 10.1155/2014/105456.

LANGLOIS, J.; DENIMAL, D. C. Clinical and Imaging Outcomes after Vitamin D Supplementation in Patients with Multiple Sclerosis: A Systematic Review. **Nutrients, v. 15, n. 8, p. 1945, 2023.** DOI: https://doi.org/10.3390/nu15081945.

LOPES, P. M. A. **O papel da vitamina D nas Doenças Auto-imunes Sistémicas**. 2014. Dissertação **(Mestrado Integrado em Medicina)** – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto, 2014.

MAEDA, S. S. *et al*. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. **Arquivos brasileiros de endocrinologia & metabologia**, v. 58, p. 411-433, 2014.

MARQUES, C. D. L. *et al*. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, p. 67-80, 2010.

MATÍAS-GUÍU, J. *et al*. Vitamin D and remyelination in multiple sclerosis. **Neurologia (Engl Ed)**, v. 33, n. 3, p. 177-186, 2018. DOI: 10.1016/j.nrleng.2016.05.010.

MIMPEN, M. *et al*. Vitamin D related genetic polymorphisms affect serological response to high-dose vitamin D supplementation in multiple sclerosis. **PloS One**, v. 16, n. 12, p. e0261097, 2021. DOI: 10.1371/journal.pone.0261097

MOURA, A. A.; BERRONDO, R. E. **A insuficiência da vitamina D nos pacientes portadores de doenças autoimunes e o impacto na qualidade de vida**. 2020. Monografia (Bacharelado em Nutrição) - Faculdade de Ciências da Educação e Saúde, Centro Universitário de Brasília, Brasília, 2020.

MUNGER, K. L. *et al*. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. **Jama**, v. 296, n. 23, p. 2832-2838, 2006. DOI: 10.1001/jama.296.23.2832.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

MURIS, A.H. *et al*. Immune regulatory effects of high dose vitamin D3 supplementation in a randomized controlled trial in relapsing remitting multiple sclerosis patients receiving IFNβ; the SOLARIUM study. **Journal of neuroimmunology**, v. 300, p. 47-56, 2016.

NEVES, I. V. **Suplementação de vitamina D**. 2019. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Instituto Universitário Egas Moniz, Portugal, 2019.

NIEVES, J. *et al*. High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in multiple sclerosis. **Neurology**, v. 44, n. 9, p. 1687-1687, 1994. DOI: https://doi.org/10.1212/WNL.44.9.1687

OLIVEIRA, V. *et al*. Influência da vitamina D na saúde humana. **Acta Bioquím Clín Latinoam**, v. 48, n. 3, p. 339-347, 2014.

PEREIRA, I. T. P. B. C. **Importância da Vitamina D na esclerose múltipla**. 2009. Monografia (Licenciatura em Nutrição) - Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação, Universidade do Porto, Porto, 2009.

PETERS, B. S. E.; MARTINI, L. A. Funções plenamente reconhecidas de nutrientes vitamina D. **ILSI BRASIL - INTERNATIONAL LIFE SCIENCES INSTITUTE DO BRASIL**, v. 2, 2014.

PIEDEL, F. *et al*. Correlation between vitamin D and alterations in MRI among patients with multiple sclerosis. **Ann Agric Environ Med**, v. 28, n. 3, p. 372–377, 2021. DOI: 10.26444/aaem/127062.

PLANTONE, D. *et al*. Vitamin D in Neurological Diseases. **Int J Mol Sci.**, v. 24, n. 1, p. 87, 2022. DOI: 10.3390/ijms24010087.

PREMAOR, M. O.; FURLANETTO, T. W. Hipovitaminose D em adultos: entendendo melhor a apresentação de uma velha doença. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, p. 25-37, 2006. DOI: https://doi.org/10.1590/S0004-27302006000100005.

PRIETL, B. *et al*. Vitamin D and Immune Function. **Nutrients**, v. 5, n. 7, p. 2502-2521, 2013. DOI: 10.3390/nu5072502.

PRISMA. **Welcome to the NEW Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) website**. 2020. Disponível em: https://www.prisma-statement.org/. Acesso em: 18 nov. 2024.

REICH, D. S.; LUCCHINETTI, C. F.; CALABRESI, P. A. Multiple Sclerosis. **N Engl J Med.**, v. 378, p. 169-80, 2018. DOI: 10.1056/NEJMra1401483.

RICCIO, P.; ROSSANO, R. Diet, Gut Microbiota, and Vitamins D + A in Multiple Sclerosis. **Neurotherapeutics**, v. 15, n. 1, p. 75-91, 2018. DOI: https://doi.org/10.1007/s13311-017-0581-4.

ROLF, L. *et al*. Vitamin D3 supplementation in multiple sclerosis: Symptoms and biomarkers of depression. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 378, p. 30-35, 2017. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.04.017.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

ROLF, L. *et al*. Vitamin D3 supplementation and the IL-2/IL-2R pathway in multiple sclerosis: Attenuation of progressive disturbances? **Journal of Neuroimmunology**, v. 314, p. 50-57, 2018. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2017.11.007.

ROSJO, E. *et al.* Vitamin D supplementation and systemic inflammation in relapsing-remitting multiple sclerosis. **Journal of neurology**, v. 262, p. 2713-2721, 2015. DOI: https://doi.org/10.1007/s00415-015-7902-5.

SHAFFER, J. A. *et al.* Suplementação de vitamina D para sintomas depressivos: uma revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados. **Psychosom Med**, v. 76, p. 190–196, 2014. DOI: https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000044.

SHIRAZI, H. A. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 enhances neural stem cell proliferation and oligodendrocyte differentiation. **Exp Mol Pathol.**, v. 98, n. 2, p. 240-245, 2015. DOI: https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2015.02.004.

SILVEIRA, L. M.; COUTINHO, A. A.; ROCHA SOBRINHO, H. M. Esclerose múltipla: uma abordagem imunológica. **Revista Educação em Saúde**, v. 8, n. 2, p. 122-137, 2020. DOI: https://doi.org/10.37951/2358-9868.2020v8i2.p122-137.

SÎRBE, C. *et al*. An Update on the Effects of Vitamin D on the Immune System and Autoimmune Diseases. **Int. J. Mol. Sci.**, v. 23, n. 17, p. 9784, 2022. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms23179784.

SMOLDERS, J. *et al.* Vitamin D3 supplementation and neurofilament light chain in multiple sclerosis. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 141, n. 1, p. 77-80, 2020. DOI: https://doi.org/10.1111/ane.13185.

SOTIRCHOS, E. S. *et al.* Safety and immunologic effects of high-vs low-dose cholecalciferol in multiple sclerosis. **Neurology**, v. 86, n. 4, p. 382-390, 2016. DOI: https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002316.

TAKAHASHI, V. T. *et al*. Tratamento complementar da esclerose múltipla com vitamina D. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 4, p. 41066-41086, 2021. DOI: https://doi.org/10.34117/bjdv7n4-527.

TANG, J. Y. *et al*. Vitamin D in cutaneous carcinogenesis: part I. **J Am Acad Dermatol**, v. 67, n. 5, p. 803. e1-803. e12, 2012. DOI: 10.1016/j.jaad.2012.05.044

TARLINTON, R. E. *et al*. The Interaction between Viral and Environmental Risk Factors in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. **Int J Mol Sci.**, v. 20, n. 2, p. 303, 2019. DOI: 10.3390/ijms20020303.

THOMPSON, A. J. *et al*. Multiple sclerosis. **Lancet**, v. 391, n. 10130, p. 1622–1636, 2018. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30481-1.

VALADO, A. M. F. **Marcadores biológicos na esclerose múltipla: relevância no prognóstico e terapêutica**. 2018. Tese (Doutorado em Biociências) - Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2018.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

WASNIK, S. *et al*. Vitamin D as a Potential Therapy for Multiple Sclerosis: Where Are We? **Int J Mol Sci.**, v. 21, n. 9, p. 3102, 2020. DOI: 10.3390/ijms21093102

ZETTERBERG, H.; BLENNOW, K. From cerebrospinal fluid to blood: the third wave of fluid biomarkers for Alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 64, n. s1, p. S271-S279, 2018. DOI: https://doi.org/10.3233/JAD-179926.

Este artigo é publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional (CC-BY), que permite uso, distribuição e reprodução irrestritos em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.