

UTILIZAÇÃO DE ALTAS DOSES DE VITAMINA D COMO ALTERNATIVA PARA
TRATAMENTO DE PACIENTE COM PSORÍASE: Revisão sistemática de literatura

USE OF HIGH DOSES OF VITAMIN D AS AN ALTERNATIVE FOR PATIENT TREATMENT
WITH PSORIASIS: Systematic literature review

RODRIGO CAMPELO DE MOURA FÉ
ORIENTADOR: FRANCISCO DAS CHAGAS CANDEIRA MENDES JUNIOR

FACULDADE DE CIÊNCIAS HUMANAS, EXATAS E DA SAÚDE DO PIAUÍ
INSTITUTO DE EDUCAÇÃO SUPERIOR DO VALE DO PARNAÍBA
COORDENAÇÃO DO CURSO DE MEDICINA

RESUMO

A psoríase é uma doença autoimune que acarreta a seus portadores uma grande variedade de impactos biopsicossociais que em muitos casos levam a comportamentos de isolamento e declínio funcional. Os tratamentos para essa patologia envolvem na maioria das vezes corticoides e imunomoduladores que levam a repercussões sistêmicas, além da dificuldade de acesso. A utilização de vitamina D como regulador do sistema imune e na liberação de citocinas inflamatórias tem se mostrado uma alternativa eficiente na abordagem aos pacientes com psoríase. O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão sistemática de literatura sobre a utilização de altas doses de Vitamina D como alternativa para tratamento de paciente com psoríase. Trata-se de um trabalho de revisão sistemática de literatura onde serão utilizados artigos publicados entre os anos de 2000 a 2018 nas bases de dados Google acadêmico, Scielo e Pubmed, utilizando como descritores psoríase, vitamina D e doenças autoimunes publicados em português e inglês. Serão utilizados como critérios de inclusão artigos que associem a Vitamina D em altas doses com tratamento de doenças autoimunes incluindo a psoríase e como critérios de exclusão artigos fora das datas descritas, em idiomas que não sejam português e inglês, bem como a utilização de Vitamina D para outras finalidades que não seja ligada a imunidade.

Concluiu-se que a utilização de altas doses de vitamina D pode ser uma alternativa eficiente e acessível para o tratamento sintomatológico desta patologia, visto que funciona como um imunoregulador, que inibe a resposta imunológica responsável por provocar o ataque autoimune.

Palavras-Chave: Psoríase; Doença Autoimune; Vitamina D; imunoregulador

1- INTRODUÇÃO

A psoríase é considerada uma doença inflamatória classificada como autoimune e crônica, conhecida há muitos anos, essa entidade clínica não é mais vista apenas como uma dermatose, visto que suas manifestações clínicas não incluem apenas lesões cutâneas, mas o que se sabe atualmente é que aliado ao quadro tópico associa-se manifestações articulares e síndrome metabólica¹.

Os tratamentos para essa patologia incluem uso de corticoides e imunomoduladores, muitos desses tratamentos tem respostas pouco eficientes e efeitos colaterais, outros tratamentos apesar de mostrar uma eficiência maior, ainda necessitam de uma burocracia rígida e acesso restrito a poucos centros, no caso dos imunobiológicos².

A vitamina D e seus pró-hormônios tem papel clássico no metabolismo do cálcio e da formação óssea, e vem ganhando destaque nas pesquisas ao mostrar que tem interação com o sistema imunológico, considerando que a expressão do receptor de vitamina D em uma ampla variedade de tecidos corporais como coração, cérebro, pele, intestino, gônadas, próstata, mamas e células imunológicas, além de ossos, rins e paratireoides³.

Esta vitamina age mutualmente com o sistema imunológico por meio de sua ação sobre a regulação e a diferenciação de células como linfócitos, macrófagos e células *natural killer*(NK), além de interferir na produção de citocinas *in vivo* e *in vitro*. Entre os efeitos imunossupressores evidenciados destacam-se: Inibição da expressão de IL-6 e inibição da secreção e produção de autoanticorpos pelos linfócitos B, diminuição da produção de interleucina-2 (IL-2), do interferon-gama (INF γ) e do fator de necrose tumoral(TNF)³.

Atualmente, o conhecimento científico revela que a deficiência de vitamina D está associado à ocorrência (susceptibilidade) e à sustentação (gravidade) de virtualmente todas as doenças ou manifestações autoimunitárias, incluindo-se a esclerose múltipla, neurite óptica, doença de Devic, doença de Guillain-Barré (poliradiculo-neurite), polineuropatia, miastenia gravis, artrite reumatóide, lúpus (discóide ou eritematoso sistêmico), doença de Crohn, retocolite ulcerativa, doença celíaca, cirrose biliar primária, hipotireoidismo (tireoidite de Hashimoto), uveíte, episclerite, psoríase, vitiligo, abortos no primeiro trimestre da gestação, doença periodontal, diabetes infantil-juvenil, alergias, e etc⁴.

Também encontram-se associados à deficiência de vitamina D (facilitados, induzidos ou favorecidos por ela) outros distúrbios ou doenças não autoimunitárias, tais como câncer, hipertensão, diabetes da maturidade, acidentes cardiovasculares, osteopenia e

osteoporose, depressão, distúrbio bipolar, esquizofrenia, infertilidade, malformações congênitas, dor crônica (incluindo-se a fibromialgia e a enxaqueca), doenças neurodegenerativas (como Parkinson e Alzheimer), sonolência excessiva, e etc⁴.

A vitamina D (ou “colecalfiferol”) é, na realidade, atualmente considerada um pré-hormônio no meio científico (pois é transformada em diversas células do organismo humano no hormônio calcitriol – hormônio esse potencialmente capaz de modificar 229 funções biológicas no organismo humano). A utilização do colecalfiferol como tratamento via oral (desde que em doses fisiologicamente realistas – próximas daquelas obtidas através da exposição solar abundante) tem baixo custo e alta efetividade; mostra-se capaz de manter os pacientes sem os prejuízos físicos, psíquicos e sociais relacionados às doenças autoimunitárias, além de promover a regressão potencialmente completa de sequelas recentemente adquiridas, o bem-estar e a autoconfiança do paciente⁵.

Este artigo visa através de revisão sistemática de literatura analisar os efeitos da utilização de altas doses de vitamina D (baseado no Protocolo Coimbra, escrito pelo neurologista Dr. Cícero Galli Coimbra, e originalmente publicado no site do Instituto de Autoimunidade), e suas associações para o tratamento específico de quadros de psoríase, enfatizando as vantagens do fácil acesso e pouco custo do tratamento aliado à sua eficiência. Ao propor estudar esta alternativa de tratamento o artigo objetiva também contribuir para a divulgação desta abordagem terapêutica atingindo uma ampla variedade de pacientes, especialmente os mais carentes.

2 – REFERENCIAL TEÓRICO

A vitamina D é parte fundamental do metabolismo do cálcio. Agindo desde o controle da absorção intestinal desse metal. Juntamente com o hormônio da paratireoide participa do processo de mineralização óssea. Por isso, níveis baixos de Vitamina D estão ligados a doenças de enfraquecimento ósseo como o raquitismo e osteoporose. Alguns estudos mostraram que a suplementação diária de Vitamina D já reduz a incidência de alguns tipos de fraturas⁶.

Estudos recentes conectaram o metabolismo da Vitamina D com efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores, sendo um dos mecanismos responsáveis pelos bons resultados do uso de doses altas de vitamina D na Esclerose Múltipla, doença autoimune neurodegenerativa, mediada por linfócitos-T⁷.

Trata-se, então, de uma vitamina que tem participação em diversos processos biológicos e com impacto na qualidade de vida e morbimortalidade das pessoas. Por isso, tem-se acentuado os estudos sobre a deficiência de vitamina D e a suplementação dessa vitamina. As evidências sugerem que a deficiência de vitamina D pode ter um papel importante na regulação do sistema imunológico e, provavelmente, na prevenção das doenças imunomediadas⁸.

Baixos níveis séricos de vitamina D podem, ainda, estar relacionados com outros fatores como diminuição da capacidade física, menor exposição ao sol, maior frequência de polimorfismos nos genes do RVD(Receptor de Vitamina D), efeito colateral de medicamentos, além de fatores nutricionais⁹.

Para os seres humanos, a principal fonte de vitamina D é a sua produção na pele, sintetizando-se colecalciferol (vitamina D3) a partir de 7-dihidrocolesterol ao mesmo tempo da exposição aos raios UVB. A ingestão é responsável por apenas 20% das necessidades orgânicas. São alguns os alimentos que naturalmente possuem quantidades significantes de vitamina D3 ou vitamina D2 (ergocalciferol), ressalta-se os peixes gordos (salmão, cavala, sardinha, óleo de fígado de bacalhau)¹⁰.

Constituem-se em indivíduos com maior risco deficiência de vitamina D e maior risco de sofrerem complicações graves decorrentes dessa alteração metabólica, aquelas pessoas com idade avançada (a pele de um indivíduo idoso de 70 anos produz apenas um quarto da quantidade de vitamina D produzida por um jovem de 20 anos de idade), com sobre-peso (a gordura acumulada sob a pele sequestra a vitamina D da circulação, em geral a necessidade de vitamina D nesses indivíduos é duplicada em relação a uma pessoa com

peso normal para a mesma estatura), com pele escura (a melanina reduz a absorção dos raios solares matinais produtores de vitamina D)⁴.

Aqueles que trabalham ou estudam ou exercem suas atividades rotineiras exclusivamente em ambientes confinados, isolados da luz solar da manhã ou do final da tarde, aqueles, que mal orientados, utilizam filtros solares de forma indiscriminada, em horários (tais como no período inicial da manhã) em que a exposição solar é absolutamente necessária para a abundante produção de vitamina D na pele descoberta e para preservação da saúde (fator de proteção solar de nível 8 reduz em 90% a produção de vitamina D, o uso de fator de proteção de nível 15 reduz em 99% essa produção), e aqueles vivem em localidades mais distantes da linha do Equador, onde a radiação solar é limitada por invernos mais longos, dias mais curtos, e são utilizadas roupas que cobrem uma maior extensão de pele para proteção contra o frio⁴.

Assim, visto que a principal fonte de vitamina D é a exposição aos raios UVB e poucos alimentos contêm vitamina D, naturalmente, é necessário recorrer o fortalecimento de alimentos e/ou suplementos, usando-se tanto a vitamina D3 como a vitamina D2. Esta estratégia assume particular importância em grupos de baixa exposição solar (idosos, institucionalizados)¹⁰.

Estudos epidemiológicos e laboratoriais têm vindo a estabelecer uma relação entre o défice de vitamina D e um risco acrescido de neoplasias, infeções, doenças cardiovasculares e auto-imunes. A identificação de receptores de vitamina D (RVD) nas células do sistema imunitário, indicia as propriedades imunorreguladoras da vitamina D. Os principais órgãos linfóides – medula óssea e timo – são os centros de desenvolvimento e diferenciação do sistema imunitário, pelo que a presença de RVD nestes órgãos suporta o papel fisiológico da vitamina D no sistema imunitário¹¹.

Os macrófagos e os seus precursores monócitos têm um importante papel na imunidade inata ao fagocitarem patógenos ou restos celulares. O material fagocitado pode ser eliminado ou utilizado na apresentação de antígenos aos linfócitos T, podendo deste modo os macrófagos interagir com o sistema imunitário. Em síntese, a principal ação da vitamina D sobre o sistema imunitário prende-se com o controle da auto-imunidade induzida maioritariamente pelas células T, em particular as Th1. Os agonistas dos RVD inibem preferencialmente a diferenciação de células dendríticas, células T inflamatórias e pró-patogénicas tais como as células Th1 e Th17, favorecendo um desvio para a via Th2 e assim desenvolver um perfil de maior tolerância imunológica¹¹.

É possível evidenciar casos de intoxicação por vitamina D associados a doses diárias elevadas por erros de formulações, prescrições ou administração. A hipervitaminose D tem sido uma rara causa de hipercalcemia e injúria renal. Entretanto, é possível que venham a ser mais prevalentes altas doses de vitamina D2 (ergocalciferol) ou vitamina D3

(colecalfiferol) tanto prescritas quanto em administração exagerada. As vitaminas lipossolúveis são salvadoras em níveis fisiológicos e perigosas quando em excesso. Para muitas pessoas, a palavra “vitamina” indica algo benéfico e essencial, não potencialmente tóxico. Os sintomas da intoxicação grave por vitamina D são evidenciados, principalmente, com hipercalcemia, alterações do metabolismo ósseo e perturbações nas quantidades de fósforo e cálcio no soro. O diagnóstico de intoxicação por vitamina D não é habitual diante de casos de hipercalcemia, por ser infrequente, principalmente antes do advento da suplementação dessa vitamina. Nos últimos tempos, o número de casos relatados vem aumentando, pois essa vitamina tem sido mais prescrita em razão do tratamento da hipovitaminose D¹².

A hipervitaminose D está associada à regulação positiva do receptor de vitamina D (RVD) intestinal e à absorção aumentada de cálcio na dieta. Uma dieta com baixo teor de cálcio protege contra a toxicidade da vitamina D, não apenas reduzindo a disponibilidade de cálcio para absorção gastrointestinal, mas também facilitando a inativação da vitamina D em locais relacionados metabolismo do cálcio. A redução do cálcio intestinal pela restrição dietética de leite, produtos lácteos e alimentos enriquecidos com cálcio contribuiu para minimizar os efeitos calciotrópicos de altas doses diárias de vitamina D₃. O aumento da absorção gastrointestinal de cálcio é parcialmente responsável pela hipercalcemia na intoxicação por vitamina D e uma baixa ingestão dietética de cálcio reduz gradualmente o cálcio sérico nesses pacientes¹³.

Estudos já comprovam que a restrição parcial de cálcio na dieta previne eficientemente a hipercalcemia e a hipercalcúria, controlando a disponibilidade gastrointestinal de cálcio sob o efeito calciotrópico do paradigma de tratamento empregado em pacientes com psoríase e vitiligo. A potenciação da atividade osteoclástica no osso por níveis farmacologicamente altos de 25 (OH) D₃ competindo pela ligação ao RVD é um mecanismo reconhecido de hipercalcemia na intoxicação por vitamina D. As altas doses diárias de vitamina D₃ administradas por 6 meses, no entanto, não parece ter atividade osteoclástica significativamente aumentada em pacientes com psoríase, uma vez que a restrição parcial do cálcio na dieta preveniu de forma eficiente a hipercalcemia e a hipercalcúria¹³.

De acordo com o texto esclarecedor do Dr. Cícero Galli Coimbra, referente ao Protocolo do Tratamento com altas doses de Vitamina D, publicado em 2015. Afirma que a autoimunidade tem sido associada à deficiência e resistência à vitamina D, com polimorfismos genéticos relacionados ao metabolismo desta vitamina e descritos em pacientes afetados. Altas doses de vitamina D₃ podem compensar a resistência hereditária aos seus efeitos biológicos. O estudo em questão tem como objetivo avaliar a eficácia e segurança do tratamento prolongado com doses elevadas de vitamina D₃ em pacientes com

psoríase. Com base no protocolo, sugere-se aos pacientes com psoríase vitamina D3 a partir de 20.000 UI, podendo ultrapassar a dose de 80.000 UI, uma vez ao dia por seis meses em associação com uma dieta pobre em cálcio (evitando produtos lácteos e alimentos enriquecidos com cálcio como aveia, arroz ou soja “leite” e hidratação acima de 2 L por dia). Nesses casos, o nível adequado somente pode ser estabelecido mediante o acompanhamento clínico e laboratorial que permita o ajuste da dose conforme a necessidade individual de cada paciente, sem o risco de efeitos colaterais graves, especialmente sobre a função renal¹⁴.

O efeito terapêutico ideal na autoimunidade, deve exigir doses farmacológicas muito superiores às necessárias para medidas preventivas. Todas as intervenções que utilizam altas doses de vitamina D3, até agora aplicadas ao tratamento de doenças autoimunes, usaram doses arbitrariamente selecionadas, sem levar em conta a grande variabilidade de resistência aos benefícios e efeitos colaterais da vitamina D entre os pacientes. Essa abordagem de pesquisa uniforme impede o desenvolvimento de um protocolo racional para estabelecer a dose diária ideal de vitamina D para cada paciente, o que melhoraria a segurança e a eficácia terapêutica no cenário clínico. Em última análise, resultante de todas essas múltiplas variáveis que interagem no mesmo organismo, a concentração sérica de PTH pode ser o melhor indicador biológico para o ajuste individual da dose terapêutica ótima de vitamina D3 para o tratamento de distúrbios autoimunes. Uma medida isolada da concentração sérica de PTH não fornece um parâmetro auxiliar confiável para estimar a dose de vitamina D3 necessária para o controle ótimo da autoimunidade. O efeito estimulante do PTH sobre a produção renal de 1,25 (OH) 2D3 diminui com a idade¹⁵.

Avaliação da resposta clínica de pacientes com psoríase exige uma escala de classificação quartil, na qual é possível notar a correlação dos pacientes em estudo com a doença autoimune como baixos níveis de vitamina D ($25\text{ (OH) D3} \leq 30\text{ ng / mL}$). E após o tratamento, observa-se aumento nos níveis de 25 (OH) D3 e diminuição dos níveis de PTH significativamente em pacientes com psoríase. As concentrações séricas de PTH e 25 (OH) D3 correlacionam-se inversamente. E em relação a ureia sérica, a creatinina e o cálcio (total e ionizado) tendem a não alterar e a excreção urinária de cálcio aumenta dentro da faixa normal. A terapia com altas doses de vitamina D3 pode ser eficaz e segura para pacientes com psoríase¹⁴.

Comparado com este estudo, pesquisas de acompanhamento de longo prazo devem procurar por efeitos colaterais potenciais ainda desconhecidos relacionados ao tratamento com altas doses de vitamina D3 de uma amostra maior de indivíduos com doenças autoimunes. Estudos futuros também devem ter como objetivo desenvolver um método para determinar a dose diária específica que compensa polimorfismos genéticos e outras características distintivas, proporcionando o mais alto efeito terapêutico contra a

autoimunidade, sem causar efeitos colaterais como hipercalcemia / hipercalcúria devido à atividade osteoclástica melhorada. A dose individual necessária para alcançar os efeitos biológicos ótimos da vitamina D pode estar relacionada não apenas a um único polimorfismo genético, mas também a múltiplos genes afetando a vitamina D hidroxilase, proteína de ligação à Vitamina e / ou RVD¹⁶.

3- OBJETIVOS

3.1- Objetivo geral: Realizar uma revisão sistemática de literatura sobre a utilização de altas doses de Vitamina D como alternativa para tratamento de paciente com psoríase.

3.2- Objetivos específicos:

- ✓ Analisar os protocolos apresentados na literatura sobre a utilização da vitamina D como alternativa para o tratamento de psoríase.
- ✓ Descrever os possíveis efeitos da Vitamina D no controle da sintomatologia de doenças autoimunes.
- ✓ Relacionar os impactos na qualidade de vida dos pacientes psoriáticos em utilização de altas doses de vitamina D.

4- JUSTIFICATIVA

A psoríase está classificada como doença autoimune e incurável, muito tem sido feito na busca do controle da sua sintomatologia, ligada muitas vezes a críticas que imputam aos seus portadores sentimentos de medo, vergonha e isolamento social. O tipo de lesão que a psoríase provoca na pele (inflamação e descamação) e sua perceptibilidade provoca em muitos casos estigmatização e discriminação em quem a sofre, devido ao desconhecimento da patologia. E mesmo acometendo mais de 3% da população mundial, os tratamentos para psoríase ainda são novos, caros e condicionados a uma burocracia para o acesso através de serviços públicos.

Os tratamentos convencionais manipulam drogas imunossupressoras, que são substâncias produzidas pela indústria farmacêutica que não são naturais do nosso organismo e que suprimem a atividade do sistema imunológico, na qual é o sistema que funciona para nos defender contra infecções de vírus e bactérias e de outros microrganismos, ou seja, efeito colateral principal é deixar a pessoa indefesa contra infecções oportunistas.

A utilização de altas doses de vitamina D pode então ser uma alternativa eficiente e acessível para o tratamento sintomatológico desta patologia. Visto que, a vitamina D funciona como um imunoregulador, que inibe a resposta imunológica responsável por provocar o ataque ao próprio organismo. O tratamento não só previne que a doença evolua, como auxilia na recuperação de sequelas recentes. A sua acessibilidade é bem maior comparado aos atuais tratamentos tópicos e orais desta doença, uma vez que abrange maior a classe mais baixa que tem difícil acesso ao tratamento.

5- METODOLOGIA

Trabalho de revisão sistemática de literatura onde serão utilizados artigos publicados entre os anos de 2000 a 2018 nas bases de dados Google acadêmico, Scielo e Pubmed , utilizando como descritores psoríase , vitamina D e doenças autoimunes publicados em português e inglês . Serão utilizados como critérios de inclusão artigos que associem a Vitamina D em altas doses com tratamento de doenças autoimunes incluindo a psoríase e como critérios de exclusão artigos fora das datas descritas, em idiomas que não sejam português e inglês, bem como a utilização de Vitamina D para outras finalidades que não seja ligada a imunidade.

Após realizada a leitura completa dos 6 artigos selecionados para comporem a monografia, foram analisados, separados e tabelados por critérios definidos em: autor/ano; objetivo e resultados. Os presentes dados foram dispostos e apresentados na tabela 1.

Tabela 1 - Características dos estudos selecionados na presente revisão bibliográfica

Autor/ano	Objetivo	Resultado
Cantorna. (2000)	Observar a relação entre a Vitamina D e autoimunidade: o status da vitamina D é um fator ambiental que afeta a prevalência de doenças autoimunes.	Perceber psoríase é considerada uma doença inflamatória classificada como autoimune e crônica.
Marques <i>et al.</i> (2010)	Analisar a importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes	Esta vitamina age junto com o sist. imunológico por meio de sua ação sobre a regulação e a diferenciação de células
Unger <i>et al.</i> (2010)	Avaliar o status da vitamina D em um país tropical: onde o sol foi	Associação de deficiência de vitamina D, e outros distúrbios ou doenças não autoimunitárias
Hewison. (2012)	Vitamina D e o sistema imunológico: novas perspectivas sobre um	A principal fonte de vitamina D que é a exposição aos raios UVB e poucos alimentos contém vitamina

	tema antigo.	D
Holick. (2010)	Conhecer as consequências para a saúde não esquelética por causa da pandemia por deficiência de vitamina D: mecanismos de ação.	Vitamina D: como um tratamento tão simples pode curar doenças tão importante
Coimbra.(2015)	Obter conhecimento do Protocolo Coimbra. Tratamento utilizando altas doses de vitamina D para doenças autoimunes.	Pacientes apresentaram regressão completa das sequelas recém adquiridas. Preservando os fatores físicos, psíquicos e sociais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CANTORNA MT. Vitamin D and autoimmunity: is vitamin D status an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence? *Proc Soc Exp Biol Med* 2000; 223:230-3.
2. PRIETL B; Treiber G; Pieber TR; Amerein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients* 2013 Jul 5; 5:2502–2521.
3. MARQUES CD; Dantas AT; Fragoso TS; Duarte AL. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. *Rev Bras Reumatol* 2010; 50(1):67-80.
4. UNGER, M.D.; Cuppari, L.; Titan, S.M.; Magalhaes, M.C.; Sassaki, A.L., Jorgetti, V.; Moyses, R.M. Vitamin D status in a sunny country: where has the sun gone? *Clinical nutrition* 2010; 29,784-788.
5. RAMAGOPALAN, S.V.; Heger, A.; Berlanga, A.J.; et. al. A ChIP-seq defined genome-wide map of vitamin D receptor binding: associations with disease and PRIETL B; Treiber G; Pieber TR; Amerein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients* 2013 Jul 5; 5:2502–2521. *evolution. Genome research* 2010; 20:1352-1360.
6. BISCHOFF HÁ; Stahelin HB; Dick W; et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2003;18: 343-51.
7. SMOLDERS, J.; Menheere, P.; Kessels, A.; DAMOISEAUX, J.; HUPPERTS, R. Association of vitamin D metabolite levels with relapse rate and disability in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 2008.
8. PREMAOR, MO; Furlanetto, T. W. Hipovitaminose D em Adultos: entendendo melhor a apresentação de uma velha doença. *Arq. Brasil. Endocrinologia e Metabologia*, vol. 50, 2006.
9. JONES BJ; Twomey PJ. Issues with vitamin D in routine clinical practice. *Rheumatology* 2008; 47:1267-68.
10. HEWISON M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Rheum Dis Clin North Am* 2012; 38:125-139.
11. LANG CL; Wang MH; Chiang CK; Lu KC. Vitamin D and the Immune System from the Nephrologist's Viewpoint. *ISRN Endocrinol [serial online]* 2014 Jan 22 [cited 2014 Mar 8]; 2014.
12. BELL DA; Crooke MJ; Hay N; Glendenning P. Prolonged vitamin D intoxication: presentation, pathogenesis and progress. *Intern Med J.* 2013;43(10):1148-50.

13. CUSANO NE; Thys-jacobs S; Bilezikian JP. Hypercalcemia due to vitamin D toxicity. In: Feldman D, Pike JW, Adams JS, ed. Vitamin D. San Diego, CA: Academic Press, 2011:1381–1402.
14. COIMBRA, C.G. Altas doses de vitamina D, 2015.
15. CANNELL JJ; Hollis BW. Use of vitamin D in clinical practice. *Altern Med Rev.* 2008;
16. ZHANG F; Moayyeri A; Spector TD. Genetic influences on circulating vitamin D level: a review. *Curr Cardiovasc Risk Rep.* 2012; 6:549–55.