**Efeitos da suplementação de vitamina D no lúpus eritematoso sistêmico: uma revisão da literatura**

**Effects of vitamin D supplementation on systemic lupus erythematosus: a review of the literature**

Maria Eduarda Santiago Ferreira¹, Angelita Evaristo Barbosa Pontes²

¹Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Escola de Ciências Sociais e da Saúde, Acadêmica do Curso de Nutrição. Avenida Universitária, 1440 – Setor Universitário. CEP 74605-010 – Goiânia – GO.

²Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Escola de Ciências Sociais e da Saúde, Docente do Curso de Nutrição. Avenida Universitária, 1440 – Setor Universitário. CEP 74605-010 – Goiânia – GO

**Resumo:** O objetivo deste estudo foi investigar os efeitos da suplementação de vitamina D no Lúpus eritematoso sistêmico (LES). Foi realizada uma revisão de literatura com artigos em português e inglês, nas bases de dados National Library of Medicine (PUBMED) e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), datados de 2013 a 2023, disponíveis na íntegra gratuitamente, e foram excluídos aqueles com amostras animais e que não fossem ensaios clínicos. A amostra final foi de 3 artigos que alcançaram os critérios de elegibilidade, todos com suplementação de 1400UI/dia a 8000UI/dia no período de 6 a 12 meses e, avaliaram os efeitos da suplementação da vitamina D no LES em relação à atividade da doença e seus parâmetros, fadiga e densidade mineral óssea (DMO). Os resultados deste estudo mostram que a suplementação e adequação dos níveis séricos de vitamina D têm efeitos significativos no LES, destacando a melhora na atividade da doença, incluindo negativação do anti-dsDNA, melhora na classificação global da fadiga e em índices específicos, como a melhoria da vida social, melhora nos escores de densidade mineral óssea, diminuindo riscos de osteopenia e osteoporose e melhor funcionamento do sistema imunológico. Porém não há padronização na dose e tempo de suplementação adequados para atingir tais benefícios, sendo necessário mais estudos sobre a temática com vistas a garantir maior eficácia no tratamento.

**Palavras-chave:** Lúpus. Suplementação. Vitamina D.

**Abstract:** The objective of this study was to investigate the effects of vitamin D supplementation on systemic lupus erythematosus (SLE). A literature review was carried out with articles in Portuguese and English, in the National Library of Medicine (PUBMED) and Virtual Health Library (VHL) databases, dated 2013 to 2023, available in full for free, and those with samples were excluded. animals and which were not clinical trials. The final sample was 3 articles that met the eligibility criteria, all with supplementation from 1400UI/day to 8000UI/day over a period of 6 to 12 months and evaluated the effects of vitamin D supplementation in SLE in relation to disease activity and its parameters, fatigue and bone mineral density (BMD). The results of this study show that supplementation and adequacy of serum vitamin D levels have significant effects on SLE, highlighting the improvement in disease activity, including anti-dsDNA negativity, improvement in the global fatigue classification and in specific indices, such as improving social life, improving bone mineral density scores, bringing risks of osteopenia and osteoporosis and better functioning of the immune system. However, there is no standardization of the appropriate dose and supplementation time to achieve such benefits, meaning that more studies on the subject are needed to ensure greater effectiveness in the treatment.

**Keywords:** Lupus. Supplementation. Vitamin D.

**Introdução**

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma das doenças reumatológicas autoimunes mais comuns na população, e o principal público acometido são as mulheres em idade fértil. Uma de suas principais características é a presença de autoanticorpos, e inúmeros órgãos e sistemas são alvos possíveis dessa doença. Apresenta alta morbidade e uma possível consequência é o desfecho fatal do paciente. Embora as causas da doença ainda não sejam completamente conhecidas, sabe-se que fatores genéticos, ambientais, hormonais e imunológicos participam de seu desenvolvimento. Considerando os fatores ambientais, a vitamina D vem sendo bastante estudada nos últimos anos por demonstrar seu papel no sistema autoimune¹.

A doença pode se desenvolver em pessoas de qualquer faixa etária, sexo ou etnia. Contudo, as mulheres são mais acometidas, em sua maioria de 20 a 45 anos, de descendência mestiça e afrodescendente. O Brasil não dispõe de números exatos, mas estima-se que existem cerca de 65000 pessoas com LES, e a maioria, como já citado, composta por mulheres. Sendo assim, acredita-se que 1 a cada 1700 mulheres no país seja portadora da doença².

Tem sido observados baixos níveis de vitamina D em pacientes com LES, por apresentarem vários fatores de risco para essa deficiência, como fotossensibilidade e uso excessivo de fotoprotetores, o que impede a ação da exposição solar, uso crônico de glicocorticoides, que inativa a vitamina D e altera sua metabolização, uso de hidroxicloroquina, que parece diminuir a conversão de vitamina D2 para D3 (forma mais potente no sistema imune), nefrite lúpica, que prejudica a 1-alfa-hidroxilação e, além disso, em pacientes com LES e Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide e anti-DNA positivo foram observados anticorpos antivitamina D³.

A hipovitaminose D, que já está sendo reconhecida como epidêmica, pode ser um fator ambiental responsável por desencadear o LES. A função mais conhecida da vitamina D é a regulação da homeostase óssea, entretanto, há evidências de seus efeitos em vários órgãos e sistemas e destaca-se seu papel no sistema imune. A vitamina D potencializa a imunidade inata (defesa imediata do organismo), suprime a imunidade adaptativa (defesa adquirida mediante exposição prévia ao patógeno), afeta indiretamente a polarização dos linfócitos T, promovendo desvio da resposta imunológica em nível de tolerância e, quanto às células B, inibe produção de autoanticorpos e a secreção de anticorpos4.

O presente artigo mostra-se de grande importância para pacientes diagnosticados com LES e profissionais da saúde, uma vez que os níveis de vitamina D séricos se relacionam inversamente com os escores do Índice de Atividade da Doença. Além disso, de acordo com o estudo de Arshad5, há uma associação significativa entre a atividade da doença e a hipovitaminose D, em que pacientes em período de atividade grave da doença em sua maioria apresentavam deficiência de vitamina D, enquanto todos os pacientes em remissão apresentavam níveis séricos normais da vitamina5.

Ainda é pouco concreta a relação da vitamina D com a regulação do sistema imunológico e com o tratamento das doenças autoimunes, em especial o LES. Portanto este estudo objetivou investigar os efeitos da suplementação de vitamina D no lúpus eritematoso sistêmico (LES)

**Materiais e Métodos**

Trata-se de uma revisão da literatura, em que os artigos foram selecionados nas bases de dados National Library of Medicine (PUBMED) e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), na língua inglesa e portuguesa, disponíveis de forma completa gratuitamente, entre os anos de 2013 e 2023. As palavras-chave utilizadas na busca foram: “Lupus”, “Supplementation” e “Vitamin D”. Os artigos foram selecionados primeiramente pela leitura dos títulos para verificação da relevância para o tema, em seguida, foram lidos os resumos dos artigos selecionados na etapa anterior, e posteriormente, foi realizada a leitura na íntegra para extração dos dados.

Mediante a utilização das palavras-chave no título foram encontrados 40 artigos. Destes excluíram-se aqueles com dubiedade das fontes e/ou irrelevância para a construção da pesquisa, artigos não disponibilizados na íntegra, não disponíveis gratuitamente, com amostras de animais, que não fossem ensaios clínicos, ou que não se enquadraram nos objetivos do estudo.

Os dados dos estudos incluídos foram agrupados em quadro contendo título, autor, ano, tipo de estudo, objetivo, amostra e resultados. Após selecionados todos os artigos que contemplaram a revisão de literatura, realizou-se a redação sob uma visão crítica.

**Resultados**

Identificou-se 40 artigos nas bases de dados PUBMED e BVS. Após a exclusão por data, duplicatas, amostras animais e leituras de títulos e resumos, foram selecionados 10 artigos para a leitura completa, desses, 3 deles foram selecionados para compor o estudo (Quadro 1).

Lima et al.6, realizaram um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, com 40 pacientes com LES de início juvenil por 24 semanas. Os pacientes foram randomizados em dois grupos: o primeiro com suplementação oral de 50.000UI/semana de colecalciferol (LES-VD), e o segundo com comprimidos de placebo idênticos (LES-PL). Foi considerada relevância estatística para valores de p inferiores a 0,05.

Al-Kushi et al.7, realizaram um estudo clínico não randomizado prospectivo de intervenção com 81 pacientes diagnosticados com LES, sendo 66 do sexo feminino, a média de idade e IMC foi de 36,4 anos (20-70) e 24,5kg/m² respectivamente. O nível médio de vitamina D sérico era de 18ng/ml. Todos os participantes apresentavam deficiência (n=63) ou insuficiência (n=18) de vitamina D sérica. Os participantes foram divididos em três grupos: pacientes com LES que não receberam tratamento com corticosteroides (Grupo 1, n = 21), pacientes tratados com corticosteroides que não receberam suplementação (Grupo 2, n = 30) e pacientes tratados com corticosteroides que receberam suplementação de vitamina D e cálcio (Grupo 3, n = 30). Nos grupos 2 e 3 havia 12 pacientes osteopênicos, 4 osteoporóticos e 14 com a densidade mineral óssea (DMO) normal. Em termos de idade, índice de massa corporal (IMC), níveis séricos de vitamina D e cálcio e pontuação no SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity), os 3 grupos se mostraram comparáveis. A suplementação foi realizada com 1400UI de colecalciferol juntamente com 1250mg de carbonato de cálcio ao dia, durante 6 meses.

Magro et al.8, avaliaram pacientes com LES atendidos na clínica de reumatologia do Hospital Mater Dei, Malta. Foram considerados pacientes com deficiência de vitamina D sérica (<20ng/ml), n = 13, e insuficiência (21 – 29ng/ml), n = 18, totalizando 31 participantes, sendo 28 do sexo feminino. A idade média foi de 47,9 anos (22 a 75) e o nível sérico médio de 25-hidroxivitamina D no início do estudo foi de 21,7 ng/ml. Os pacientes que apresentaram insuficiência de vitamina D3 foram aconselhados a suplementar 8000UI de colecalciferol diariamente durante 4 semanas, seguido de 2000UI de manutenção diária. Já aqueles que apresentaram deficiência da vitamina foram aconselhados a suplementar 8000UI durante 8 semanas, seguido de 2000UI de manutenção diária.

Quadro 1. Características gerais dos estudos selecionados nesta revisão (n=03).

| **Nome** | **Autor/Ano** | **Tipo de Estudo** | **Objetivo** | **Amostra** | **Resultados** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Vitamin D Supplementation in Adolescents and Young Adults With Juvenile Systemic Lupus Erythematosus for Improvement in Disease Activity and Fatigue Scores: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial | Limaet al.6, 2016 | Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo | Avaliar o efeito da suplementação de vitamina D na atividade da doença e na fadiga no LES de início juvenil | 40 pacientes com LES de início juvenil (16 – 25 anos) | Após as 24 semanas de intervenção foi observada uma melhora significativa no Índice de Atividade da Doença do LES (SLEDAI), no European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM) e redução da fadiga nos pacientes suplementados em relação ao grupo placebo. |
| Effect of Vitamin D and Calcium Supplementation in Patients with Systemic Lupus Erythematosus | Al-Kushi7, 2018 | Ensaio clínico não randomizado | Determinar os efeitos da suplementação de vitamina D e cálcio na atividade da doença, marcadores imunológicos e DMO em pacientes com LES. | 81 pacientes com LES (20 – 70 anos) | Após 6 meses, os pacientes suplementados apresentaram melhoria na densidade óssea (DMO) e redução na frequência de osteopenia. Não houve associação da suplementação com o nível de atividade da doença ou com marcadores imunológicos. |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Vitamin D supplementation in systemic lupus erythematosus: relationship to disease activity, fatigue and the interferon signature gene expression | Magro8, 2021 | Ensaio clínico | Avaliar o efeito da deficiência e insuficiência de vitamina D em pacientes com LES, na atividade da doença, fadiga, e expressão do gene de assinatura do interferon | 31 pacientes com LES (22 – 75 anos) | Após 12 meses foi observada melhora na fadiga e na atividade da doença, medidos pela escala de gravidade da fadiga (FSS) e Índice de atividade do LES 2000 (SLEDAI-2K). A expressão gênica do interferon diminuiu até 6 meses, porém não alcançou relevância estatística |

A amostra total foi de 152 pessoas, sendo a maioria do sexo feminino (88%). A população estudada era composta por adolescentes, adultos e idosos, com idade variável de 16 a 75 anos. Todos os estudos selecionados foram ensaios clínicos.

A suplementação de vitamina D utilizada nos três estudos variou de 1400UI/dia a 8000UI/dia no período de 6 a 12 meses.

**Discussão**

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença crônica autoimune, inflamatória e de origem multifatorial, sendo assim, pode ser causada por fatores genéticos, ambientais e/ou hormonais9. Segundo a Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR), os dois principais tipos de Lúpus reconhecidos são: o cutâneo, onde há apenas a manifestação de manchas na pele, e o sistêmico, em que os órgãos e sistemas são acometidos2.

Tal acometimento pode ser causador de prejuízo nas funções metabólicas da região afetada e, em alguns casos, levar ao óbito. Os sintomas dependem do tecido acometido pela

doença, sendo particulares de cada paciente, mas, no geral, a fadiga, dor e edema nas articulações são manifestações comuns nos portadores9. A doença é marcada por períodos de atividade e de remissão. Atinge principalmente as articulações, pele, células sanguíneas, rins e cérebro. Tais acometimentos, em especial nos sistemas renal e nervoso, são relacionados com os índices de mortalidade da doença, que são 5 vezes maiores em relação à população geral10.

Como forma de padronização de avaliação da atividade do LES, foram criados Índices de atividade. Dentre eles, estão o ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement) e o SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity). O ECLAM conta com 15 parâmetros clínicos e laboratoriais, avaliados com escore de 0 a 10 e avalia a atividade da doença ao longo dos últimos 30 dias. Já o SLEDAI, além de avaliar parâmetros clínicos e laboratoriais, leva em consideração o órgão acometido; avalia a atividade da doença nos últimos 10 dias, onde escores maiores que 8 são considerados doença ativa, variação de 3 pontos entre uma avaliação e outra é considerado ativação da doença e variações maiores ou iguais a 12 são consideradas atividade grave. Em 2000, o SLEDAI foi revisado, dando origem ao SLEDAI-2K11.

Quanto à fadiga, dentre vários instrumentos utilizados para sua medição, o mais recomendado é a Fatigue Severity Scale (FSS). É um questionário simples que apresenta nove questões relacionadas à fadiga, e cada uma delas é pontuada de um a sete, sendo um pouca concordância, e sete muita concordância. Por fim, a média das nove questões é calculada e compõe a pontuação final da FSS8.

De acordo com o estudo de Lima et al.6, 95% dos participantes avaliados apresentavam níveis séricos de vitamina D insuficientes. Após o período de suplementação, o grupo LES-VD apresentou níveis mais elevados de 25(OH)D em comparação ao grupo LES-PL, e pôde ser observado também que 70% dos pacientes do grupo LES-VD atingiram níveis séricos de colecalciferol >30ng/ml, contra 0% do grupo LES-PL (p<0,001).

Foi observada melhora significativa na pontuação do SLEDAI (p=0,011) e do ECLAM (p=0,006) do grupo LES-VD em relação ao LES-PL, corroborando com achados de Borba et al.12, onde observaram que pacientes com níveis séricos de vitamina D baixos possuíam pontuação no SLEDAI significativamente maior do que aqueles com níveis da vitamina adequados (pontuação média de 22 e 1,7, respectivamente).

Em relação aos parâmetros associados ao SLEDAI no grupo LES-VD, estudo de Lima et al.6 mostraram que o anti-dsDNA se negativou em 15% dos pacientes, em contrapartida, 0% do grupo LES-PL apresentou o mesmo resultado (p=0,03). Não foram identificadas diferenças significativas em outros parâmetros. Resultado semelhante foi encontrado no estudo de Terrier et al.13, que avaliaram 24 pacientes com LES, sendo que aqueles com hipovitaminose foram suplementados com 100.000UI de colecalciferol por semana durante 1 mês, seguido de 100.000UI por mês durante 6 meses e após o período, os níveis de anti-dsDNA diminuíram significativamente (p<0,05).

Em estudo de Lima et al.6 o grupo suplementado também apresentou pontuações melhores na classificação global da fadiga em relação ao placebo (p=0,02). Após análise de itens específicos da Escala de Gravidade de Fadiga infantil, observou-se melhoria significativa na vida social dos pacientes (p=0,008), e nos escores de (fadiga fácil, fadiga durante o exercício, fadiga a esforços médios e fadiga considerada um problema) (p<0,05), no grupo LES-VD comparado ao LES-PL. No estudo de Ruiz-Irastorza et al.14, foi observado resultado análogo, na análise de 80 pacientes com LES, recebendo suplementação média de 800UI/dia de vitamina D no período médio de 24 meses, em que foram encontradas correlações inversamente significativas entre os níveis de 25(OH)D e a fadiga, medida por escala visual analógica (VAS) (p=0,001); como também alterações na VAS em pacientes que apresentaram hipovitaminose D (p=0,017).

Al-Kushi et al.7 observaram que após 6 meses de tratamento, 17,3% (n=14) dos pacientes apresentaram níveis séricos de vitamina D normais; 39,5% (n=32), níveis insuficientes e, 43,2% (n=35), deficiência. Como esperado, em comparação com os grupos 1 e 2, os participantes do grupo 3 apresentaram aumento significativo (p<0,001) nos níveis de vitamina D7.

Ainda analisando o grupo 3, também foi observada melhoria nos escores de DMO (p=0,002), redução da frequência de osteopenia de 40% no início do estudo para 16,7% pós-intervenção, enquanto a de osteoporose diminuiu de 26,7% para 13,3%. Não houve alteração no número de pacientes osteoporóticos, e no grupo 1, a osteopenia aumentou de dois para três pacientes7. Concomitante a esses dados o estudo observacional de Ruaro et al.15, por meio da avaliação de 40 mulheres com LES, concluiu que aquelas com fraturas vertebrais prévias apresentavam níveis séricos de vitamina D inferiores àquelas sem fraturas (p=0,0001).

No que se refere aos marcadores imunológicos e na atividade da doença, estudo de Al Kushi et al.7 não encontrou melhoras significativas dos marcadores imunológicos e na atividade da doença (anti-dsDNA e SLEDAI)7, resultados que contrastam com o estudo de Lima et al.6. Por outro lado, um estudo realizado por Abou-Raya et al.16, em que foi realizada a suplementação de colecalciferol (2000UI/dia) por 12 meses em pacientes com LES, diminuiu significativamente os níveis de marcadores inflamatórios e a atividade da doença. Essas inconsistências nos resultados podem ser explicadas pela diferença de dosagem e tempo de administração da suplementação, com a possibilidade de resultados positivos caso o estudo fosse mais longo.

Magro et al.8 realizaram a intervenção com suplementação de vitamina D nos pacientes com LES e após 3 meses, os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D e cálcio foram verificados para garantir a adesão ao processo e verificar o possível desenvolvimento de hipercalcemia. Após 6 e 12 meses os pacientes foram convidados novamente para a reaplicação dos testes e exames. Dos 31 pacientes, 11 já recebiam suplemento de cálcio (764mg/dia) e vitamina D (527 UI/dia) no início do estudo. Os motivos foram osteopenia/osteoporose em 4 pacientes, terapia com esteroides em 4 pacientes e ambas as razões em 3 pacientes8.

Após 6 meses de suplementação de vitamina D, 83,9% (n = 26) apresentavam nível suficiente de vitamina D, 9,7% (n = 3) eram insuficientes e 6,5% (n = 2) eram deficientes. Já após os 12 meses, 35,5% (n = 11) apresentavam nível sérico suficiente de 25-hidroxivitamina D, 54,8% (n = 17) eram insuficientes e 9,7% (n = 3) eram deficientes. O critério de avaliação da adesão dos pacientes aos suplementos foi a contagem do número de caixas recolhidas. 64,5% (n = 20) dos pacientes não consumiu todos os comprimidos recomendados. As características dos pacientes foram comparadas após 6 e 12 meses com as do início do estudo. Quanto à atividade da doença, foi observada uma melhora, medida pelo SLEDAI-2K, apresentando resultados significativos (p= 0,028); e melhoria dos níveis de anti-dsDNA após 6 e 12 meses de intervenção (p=0,032, p=0,045)8. Resultado análogo ao estudo de Lima et al.6, com melhora do SLEDAI e dos níveis de anti-dsDNA (p=0,011 e p=0,03, respectivamente).

Em relação à fadiga medida pela FSS, estudo de Magro et al.8 observou diminuição após 1 ano, mas não alcançou relevância estatística (p=0,071), porém, realizando uma análise de subgrupo com os 11 pacientes que atingiram a meta sérica de colecalciferol (≥30ng/ml), a melhora da fadiga medida pela FSS foi estatisticamente significativa (p=0,011).

Adel et al.17, realizaram um estudo observacional em que foram avaliados 38 pacientes (31 homens, 7 mulheres; idade média: 49,2) com diagnóstico de LES e infecção por COVID-19. Todos os pacientes receberam vitamina D associada ao protocolo para tratamento do COVID-19. Dos 38 pacientes incluídos no estudo, 13 (34,2%) apresentavam níveis séricos basais normais de vitamina D, 9 (23,7%) apresentavam insuficiência, e 16 pacientes (42,1%) apresentavam deficiência. Aqueles que apresentaram baixos níveis de vitamina D sérica (insuficiência ou deficiência) no momento da infecção, apresentaram maior tempo de duração da doença se comparado àqueles com níveis adequados da vitamina (p<0,05). Os pacientes com baixos níveis de vitamina D sérica também apresentaram sintomas mais graves de COVID-19 em comparação àqueles com níveis adequados (p<0,05).

Do total, 31 pacientes (81,5%) se recuperaram da infecção, enquanto 7 (18,5%) morreram ou perderam o acompanhamento. Os níveis de vitamina D sérica foram significativamente menores em pacientes não sobreviventes ou que perderam o acompanhamento (p<0,05), resultado que relaciona a vitamina ao potencial do sistema imune17.

Os participantes que se recuperaram da COVID-19 (n=31), mediram os níveis séricos de vitamina D após 8 semanas da recuperação e 11 dos 13 que apresentaram níveis adequados da vitamina no momento da infecção, permaneceram adequados, enquanto 16 dos 20 pacientes que apresentavam os níveis basais baixos retornaram à faixa adequada após a recuperação. A fadiga foi uma das queixas mais comuns dos pacientes com LES no pós-covid, em que 4 dos 11 pacientes com níveis adequados de vitamina D (36,3%) e 12 dos 20 com níveis basais da vitamina baixos (60%), apresentaram fadiga persistente17.

Mediante os achados, concluiu-se que a vitamina D tem efeitos significativos no LES, entre eles destaca-se melhora na atividade da doença, medida majoritariamente pelo SLEDAI, incluindo negativação do anti-dsDNA, melhora na classificação global da fadiga e em índices específicos como a melhoria da vida social, melhora nos escores de DMO, diminuindo riscos de osteopenia e osteoporose e melhor funcionamento do sistema imunológico, visto que pacientes com LES e níveis adequados de 25(OH)D se recuperaram melhor da infecção por COVID-19.

Os resultados encontrados na literatura para elucidar essa relação são bastante distintos no número das amostras, tempo de intervenção e dosagem de suplementação da vitamina D, sendo assim, mais estudos são necessários para padronização da dose e tempo de administração eficazes na melhora dos sintomas relacionados ao LES em pacientes diagnosticados. Contudo, sabe-se que pacientes com níveis séricos de vitamina D inadequados (<30ng/ml) tem maiores chances de apresentar sintomas mais graves da doença, sendo aconselhado manter esses níveis dentro da normalidade.

**Referências**

1 - FRAGOSO, T. S., DANTAS, A. T., MARQUES, C. D. L., JUNIOR, L. F. R., MELO, J. H. L., COSTA, A. J. G., et al. 2012. Níveis séricos de 25-hidroxivitamina D3 e sua associação com parâmetros clínicos e laboratoriais em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. *Revista Brasileira de Reumatologia* 52:60-65.

2 - SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA (SBR). 2022. Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). São Paulo. Acesso em 17/09/2023. Disponível em: <https://www.reumatologia.org.br/doencas-reumaticas/lupus-eritematoso-sistemico-les/#:~:text=O%20que%20%C3%A9%20l%C3%BApus%3F,de%20atividade%20e%20de%20remiss%C3%A3o>.

3 - LIMA, G. L. Avaliação da suplementação de vitamina D em pacientes com lúpus eritematoso de início juvenil: estudo clínico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. Monografia não-publicada. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo. 79p.

4 - SOUZA, V. A., BASTOS, M. G., FERNANDES, N. M. S., MANSUR, H. N., RAPOSO, N. R. B., SOUZA, D. M. K., et al. 2014. Associação de hipovitaminose D com Lúpus Eritematoso Sistêmico e inflamação. *Jornal Brasileiro de Nefrologia* 36:430-436.

5 - ARSHAD, A., MAHMOOD, S. B. Z., AYAZ A., AL KARIM MANJI, A., AHUJA, A. K. 2020. Association of vitamin D deficiency and disease activity in systemic lupus erythematosus patients: Two-year follow-up study. *Archives of Rheumatology* <https://archivesofrheumatology.org/> 36:101-106.

6 - LIMA, G. L., PAUPITZ, J., AIKAWA, N. E., TAKAYAMA, L., BONFA, E. & PEREIRA, R. M. 2016. Vitamin D Supplementation in Adolescents and Young Adults With Juvenile Systemic Lupus Erythematosus for Improvement in Disease Activity and Fatigue Scores: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Care & Research (Hoboken)* 68:91-8.

7 - AL-KUSHI, A. G., AZZEH, F. S., HEADER, E. A., ELSAWY, N. A., HIJAZI, H. H, JAZAR, A. S., et al. 2018. Effect of Vitamin D and Calcium Supplementation in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Saudi Journal of Medicine and Medical Sciences* 6(3):137-142.

8 - MAGRO, R., SALIBA, C., CAMILLERI, L., SCERRI, C. & BORG, A. A. 2021. Vitamin D supplementation in systemic lupus erythematosus: relationship to disease activity, fatigue and the interferon signature gene expression. *BMC Rheumatology* 5(1):53.

9 - NAZARÉ, K. A., LEAL, W. S., FERNANDES, E. L., SILVA, F. C. S., ARAÚJO, M. E. S., MELO, D. N. A., et al. 2021. Lúpus Eritematoso Sistêmico: métodos de diagnóstico e estratégias de tratamento. *Brasilian Journal of Surgery and Clinical Research* 34:36-41.

10 - XIBILLÉ-FRIEDMANN, D., PÉREZ-RODRÍGUEZ, M., CARRILLO-VÁZQUEZ, S., ÁLVAREZ-HERNÁNDEZ, E., ACEVES, F. J., OCAMPO-TORRES, M. C., et al. 2019. Clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus by the Mexican College of Rheumatology. *Reumatologia Clínica (English Edition)* 15:3-20.

11 - FREIRE, E. A. M., SOUTO, L. M. & CICONELLI, R. M. Medidas de avaliação em lúpus eritematoso sistêmico. 2011*. Revista Brasileira de Reumatologia* 51:75-80.

12 - BORBA, V. Z., VIEIRA, J. G., KASAMATSU, T., RADOMINSKI, S. C., SATO, E. I. & LAZARETTI-CASTRO, M. 2009. Vitamin D deficiency in patients with active systemic lupus erythematosus. *Osteoporosis International* 20:427-33

13 - TERRIER, B., DERIAN, N., SCHOINDRE, Y., CHAARA, W., GERI, G., ZAHR, N., et al. 2012. Restoration of regulatory and effector T cell balance and B cell homeostasis in systemic lupus erythematosus patients through vitamin D supplementation. *Arthritis Research & Theraphy* 14(5):R221.

14 - RUIZ-IRASTORZA, G., GORDO, S., OLIVARES, N., EGURBIDE, M. V. & AGUIRRE, C. 2010. Changes in vitamin D levels in patients with systemic lupus erythematosus: Effects on fatigue, disease activity, and damage. *Arthritis Care & Research (Hoboken)* 62(8):1160-1165.

15 - RUARO, B., CASABELLA, A., PAOLINO, S., ALESSANDRI, E., PATANÉ, M., GOTELLI, E., et al. 2020. Trabecular Bone Score and Bone Quality in Systemic Lupus Erythematosus Patients. *Frontiers in Medicine (Lausanne)* 7:574842.

16 - ABOU‑RAYA, A., ABOU‑RAYA, S. & HELMII, M. 2013. The effect of vitamin D supplementation on inflammatory and hemostatic markers and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus: A randomized placebo‑controlled trial. *The Journal of Rheumatology* 40:265‑72.

17 - ADEL, Y., ELGAMAL, M., & ADEL ABDELSALAM, S. 2022. Impact of vitamin D level and supplementation on systemic lupus erythematosus patients during COVID-19 pandemic. *Archives of Rheumatology* 37(2):288–299.