

Efeitos contrastantes da vitamina D sobre a resposta imune inata e adquirida e seu impacto na recuperação da tuberculose



Contrasting effects of Vitamin D on innate and acquired immune responses and its impact on tuberculosis recover

Henrique Couto Teixeira¹,
Lavínia da Silva Dias¹,
Heloísa D'Ávila da Silva Bizarro²,
Juciane Maria de Andrade Castro¹

¹Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Biológicas, Departamento de Parasitologia, Microbiologia e Imunologia – Juiz de Fora, MG.

²Universidade Federal de Juiz de Fora, Instituto de Ciências Biológicas, Departamento de Biologia – Juiz de Fora, MG.

✉ **Henrique C. Teixeira**
Departamento de Parasitologia,
Microbiologia e Imunologia,
Instituto de Ciências Biológicas,
UFJF
CEP: 36036-900
Juiz de Fora - MG
✉ henrique.teixeira@ufjf.edu.br

RESUMO

A vitamina D é um hormônio essencial para o organismo, podendo ser obtida da dieta ou, principalmente, gerada pela pele após exposição à luz solar ultravioleta B. Na sua forma ativa (1,25(OH)₂D) ela controla a absorção de cálcio e fósforo do intestino para a corrente sanguínea e participa de diversos processos celulares e fisiológicos. A ligação da 1,25(OH)₂D ao receptor da vitamina D (VDR) presente em diversas células, como as células do sistema imunológico, induz a transcrição de genes que podem, por exemplo, modular a resposta imune inata e adquirida. A deficiência de vitamina D ou do VDR é associada a problemas de saúde como distúrbios esqueléticos, hipertensão, doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, dislipidemias, doenças autoimunes e doenças infecciosas. Neste sentido, a suplementação com vitamina D tem sido proposta como uma possível medida preventiva, podendo ser aplicada em muitas patologias, em especial na tuberculose. Principal causa de morte por um único agente infeccioso, a tuberculose é responsável por cerca de 1,3 milhões de óbitos por ano no mundo. Publicações recentes apontam efeitos diversos da vitamina D na resposta imune inata e adquirida. A 1,25(OH)₂D₃ na presença do interferon (IFN)- γ é capaz de aumentar a atividade bactericida do macrófago contra o *M. tuberculosis*, aumentando a produção de peptídeos antimicrobianos e estimulando a autofagia, favorecendo assim a lise de bacilos localizados em fagossomos. Por outro lado, a vitamina D em linfócitos T mostra efeito tolerogênico que favorece o controle de respostas inflamatórias excessivas. Neste trabalho de revisão são apresentados estudos recentes envolvendo efeitos da vitamina D na resposta imune inata e adquirida. Além disso, considerações sobre deficiência de vitamina D e maior risco de contrair tuberculose, e efeitos contrastantes da suplementação com vitamina D na prevenção e tratamento da TB, são discutidos.

Palavras-chave: vitamina D, 25(OH)D, sistema imune, tuberculose, tratamento

ABSTRACT

Vitamin D is an essential hormone for the body, and can be obtained from diet or, mainly, generated by the skin after exposure to ultraviolet B sunlight. In its active form (1,25(OH)₂D) it controls the absorption of calcium and phosphorus from the intestine into the bloodstream and participates in several cellular and physiological processes. Binding of 1,25(OH)₂D to the Vitamin D receptor (VDR) present in several cells, such as cells of the immune system, induces transcription of genes that can, for example, modulate the innate and adaptive immune response. Deficiency of Vitamin D or VDR is associated with health problems such as skeletal disorders, hypertension, cardiovascular disease, diabetes mellitus, dyslipidemias, autoimmune diseases and infectious diseases. In this sense, Vitamin D supplementation has been proposed as a possible preventive measure and can be applied in several pathologies, especially in tuberculosis. Main cause of death by a single infectious agent, tuberculosis accounts for about 1.3 million deaths per year worldwide. Recent publications point to contrasting functions of Vitamin D in the innate and acquired immune response. 1,25(OH)₂D₃ in the presence of interferon (IFN)- γ is capable of increasing the bactericidal activity of the macrophage against *M. tuberculosis*, increasing the production of antimicrobial peptides and stimulating autophagy, thus favoring the lysis of bacilli located in phagosomes. On the other hand, Vitamin D in T lymphocytes shows a tolerogenic effect that favors the control of excessive inflammatory responses. In this review, recent studies involving Vitamin D effects on the innate and acquired immune responses are presented. In addition, considerations about Vitamin D deficiency and increased risk of contracting tuberculosis, and contrasting effects of Vitamin D supplementation on the prevention and treatment of TB, are discussed.

Keywords: Vitamin D, 25(OH)D, immune system, tuberculosis, treatment

Submetido: 18/02/2019
Aceito: 20/02/2019



INTRODUÇÃO

A função da vitamina D na regulação dos níveis corporais de cálcio e fosfato e na mineralização óssea, essencial na formação de ossos e dentes, é conhecida há muito tempo e deve-se a ligação desse hormônio ao receptor de vitamina D presente no intestino, nos rins e nos ossos. Com a descoberta da expressão do receptor de vitamina D em diferentes tipos celulares, tornou-se evidente a atuação da vitamina D na regulação de outros importantes processos fisiológicos (KRONER; SOMMER; FABRI, 2015). Desta forma, além de controlar a absorção de cálcio e fósforo do intestino para a corrente sanguínea, a vitamina D participa da homeostase de processos celulares envolvendo, por exemplo, o controle da pressão arterial, a multiplicação e diferenciação celular, e a modulação da resposta imune frente a doenças infecciosas e autoimunes (VELDMAN; CANTORNA; DELUCA, 2000; LANG et al., 2013; YUZEFPOLSKI et al., 2014). Tem sido mostrado que a vitamina D pode aumentar a capacidade de resposta imune do indivíduo frente a agentes infecciosos. Por outro lado, são também descritos efeitos tolerogênicos da vitamina D, relacionados à diminuição de resposta inflamatória e controle da imunidade adquirida (KRONER; SOMMER; FABRI, 2015). Neste trabalho abordamos a influência da vitamina D na modulação da resposta imune frente a doenças infecciosas, dando foco à tuberculose (TB), doença infecciosa que mais causa mortes em todo o mundo, avaliando possíveis mecanismos de ação e discutindo relatos contraditórios sobre a importância da suplementação com vitamina D no tratamento da TB.

REVISÃO DA LITERATURA

A vitamina D compõe um grupo de pró-hormônios lipossolúveis que foram identificados após a descoberta do efeito anti-raquitismo do óleo de fígado de bacalhau no início do século XX (ZHANG; NAUGHTON, 2010). Em 1848, um estudo sobre tratamento da tuberculose realizado no Hospital Brompton em Londres demonstrou que 18% do grupo que recebeu óleo de fígado de bacalhau apresentou menor progressão da doença, em comparação aos 5% de redução observado no grupo controle. Esta foi a primeira investigação clínica sobre o uso de óleo de fígado de bacalhau, uma fonte alimentar de vitamina D, no tratamento da tuberculose (GREEN, 2011). A vitamina encontrada no óleo de fígado de bacalhau foi designada "D" após as vitaminas A, B e C, terem sido descobertas anteriormente.

Os dois principais precursores biologicamente inertes da vitamina D são a vitamina D₂ (ergocalciferol), obtida de alguns vegetais, em especial cogumelos, e a vitamina D₃ (colecalciferol), encontrada em peixes gordurosos de água fria e profunda, mas majoritariamente formada quando o 7-desidrocolesterol na pele é exposto à luz solar ultravioleta B (UVB). Vale destacar que 10 a 15 minutos

de exposição à luz solar UVB são suficientes para gerar mais vitamina D que qualquer dieta conhecida (HOLICK et al., 1977). Os precursores da vitamina D resultantes da exposição ao sol e da dieta ligam-se a proteína ligadora de vitamina D (do inglês, D-binding protein, DBP), na corrente sanguínea e são transportados para o fígado. Nos hepatócitos, a vitamina D (D₂ ou D₃) é hidroxilada pelas 25-hidroxilases (25-OHase) mitocondriais e microsossomais (codificadas pelos genes CYP17A1 e CYP2R1) formando o 25-hidroxicolecalciferol, 25(OH)D ou calcidiol, a forma circulante predominante da vitamina D e determinante do estado nutricional do indivíduo em relação a esta vitamina (ZHANG; NAUGHTON, 2010).

A segunda hidroxilação da vitamina D ocorre principalmente nos rins, na pele, nos ossos, nas cartilagens e em células do sistema imunológico. Nos rins, monócitos, macrófagos e células dendríticas, a 25(OH)D é hidroxilada pela 1 α -hidroxilase (codificadas pelo gene CYP27B1), produzindo a 1,25(OH)₂D ou calcitriol, a forma biologicamente ativa da vitamina D, que possui efeitos fisiológicos em vários tecidos-alvo (AGARWAL; GUPTA.; SUKUMAR, 2009; ZHANG; NAUGHTON, 2010). No interior das células, a 1,25(OH)₂D liga-se ao receptor nuclear da vitamina D (do inglês, *Vitamin D receptor* – VDR). O complexo formado se liga ao receptor de ácido retinóico, iniciando uma cascata de interações moleculares que irá modular a transcrição de genes específicos (SCHUCH; GARCIA; MARTINI, 2009). A presença do VDR em diferentes tecidos está relacionada com a ativação de genes e regulação de diversos processos fisiológicos no organismo. A função clássica da vitamina D é a regulação dos níveis séricos de cálcio e fósforo. Entretanto, tem sido atribuído à vitamina D outras funções relacionadas a diversos processos fisiopatológicos, entre eles desordens esqueléticas, hipertensão e doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, obesidade e dislipidemias, doenças auto-imunes e doenças infecciosas (OJAIMI et al., 2013; LEBLANC et al., 2012; MILOVANOVIC et al., 2012).

Vitamina D e doenças infecciosas

Nos últimos anos tem sido crescente o número de estudos que demonstram o papel da vitamina D em processos infecciosos (Figura 1). Estudos epidemiológicos mostram que a deficiência de vitamina D está associada com um aumento na suscetibilidade a várias infecções (CETINKAYA et al., 2015), especialmente doenças do trato respiratório tais como tuberculose (TB) (ZITTERMANN et al., 2016) e pneumonia (ESPOSITO; LELII, 2015). Também vem sendo descritos efeitos benéficos da vitamina D no controle de infecções do trato urinário (UTI) (TEKIN et al., 2015), sepse (CETINKAYA et al., 2015), infecções pelo vírus HBV (MAGHZI et al., 2016), vírus da hepatite C (HBC) (BITETTO, 2011), infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (COELHO et al., 2015) e infecção por *Salmonella spp.* (WU et al., 2010).

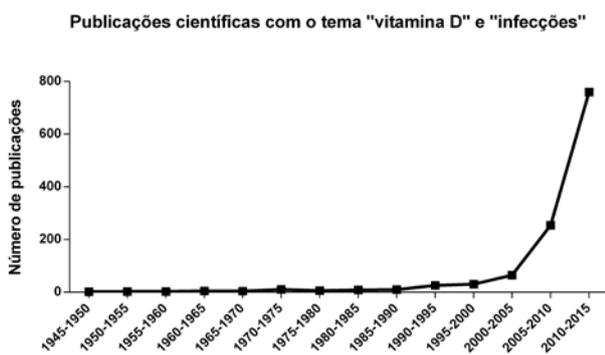


Figura 1: Número de publicações científicas com o tema "vitamina D" e "Infecções" (até 2015). Dados obtidos da plataforma de pesquisa Pubmed (US National Library of Medicine). Adaptado de Kroner; Sommer; Fabri (2015).

As doenças do trato respiratório permanecem entre as mais importantes causas de morbidade e mortalidade entre as crianças. Estudos observacionais têm mostrado uma associação inversa entre os níveis séricos de 25(OH)D e maior risco de desenvolver doenças respiratórias (GINDE; MANSBACH; CAMARGO, 2009). Além disso, baixos níveis de 25(OH)D no sangue do cordão umbilical de recém-nascidos saudáveis estão associados a um risco aumentado de desenvolver infecções pelo vírus sincicial respiratório durante a infância (BELDERBOS et al., 2011). Neste sentido, a suplementação de vitamina D tem sido proposta como uma possível medida preventiva contra doenças respiratórias em crianças (ESPOSITO; LELII, 2015; BERGMAN et al., 2015). Neste trabalho vamos dar foco à influência da vitamina D na resposta imune e na recuperação da tuberculose.

Vitamina D e tuberculose

A tuberculose, uma infecção do trato respiratório inferior causada pelo patógeno intracelular *Mycobacterium tuberculosis*, permanece como a principal causa de morte por um único agente infeccioso, com aproximadamente 1,3 milhões de óbitos notificados no ano de 2017 (WHO, 2018). Aproximadamente um terço da população mundial, ou mais de 2 bilhões de pessoas, apresentam a infecção latente pelo *M. tuberculosis*, com a possibilidade de reativação e transmissão da doença. O diagnóstico precoce e o tratamento dos pacientes são atividades prioritárias de controle da TB, uma vez que permitem interromper a cadeia de transmissão. A infecção com o vírus HIV e o aumento do número de pacientes com tuberculose multi-drogas resistente (TB-MDR) são fatores que contribuem para manter a tuberculose como um problema global de saúde pública (WHO, 2018). Estudos epidemiológicos mostram que pacientes com baixos níveis de vitamina D são mais susceptíveis à TB, apresentando maior progressão para a forma ativa da doença e menor resposta ao

tratamento (GIBNEY et al., 2008; NNOAHAM; CLARKE, 2008; TALAT et al., 2010). Um estudo recente mostrou que a forma extrapulmonar de TB é mais comum em indivíduos do sexo feminino e na população negra, relacionando essa maior susceptibilidade a níveis séricos reduzidos de 25(OH)D (PAREEK et al., 2015). Populações étnicas com maior pigmentação na pele parecem ser mais susceptíveis ao bacilo causador da TB devido à grande quantidade de melanina que bloqueia a penetração da radiação UV na pele e dificulta a síntese da vitamina D (LIU et al., 2006). Além disso, existem evidências de que polimorfismos em genes do receptor de vitamina D estão associados com a susceptibilidade à infecção por um número de agentes patogênicos incluindo o *M. tuberculosis*, *M. leprae* e vírus da hepatite B (CAO et al., 2016; HU et al., 2016; SINGH et al., 2018).

A influência da vitamina D em doenças infecciosas como a TB deve-se, principalmente, aos seus efeitos sobre as células do sistema imunológico. Chun; Adams; Hewison (2011) demonstraram que o 1,25(OH)₂D₃ na presença da citocina interferon-gama (IFN-γ) é capaz de aumentar a atividade bactericida do macrófago contra o *M. tuberculosis*. Apesar da função do 1,25(OH)₂D₃ na modulação da resposta imunológica ter sido proposta há aproximadamente 25 anos (DI ROSA et al., 2011), a utilização da vitamina D no tratamento da TB foi por um longo tempo ignorada em favor do uso quase exclusivo de antibióticos no tratamento das doenças infecciosas. No entanto, devido ao custo elevado de novos antibióticos e ao aumento da incidência de bactérias resistentes a drogas (MDR), novas estratégias terapêuticas mais eficientes têm sido desenvolvidas, tais como a combinação da suplementação de vitamina D com o tratamento clássico anti-TB.

O papel da 1,25(OH)₂D no sistema imune foi baseado na descoberta de que os monócitos/macrófagos de indivíduos com doenças granulomatosas sintetizam calcitriol a partir do precursor 25(OH)D e expressam, juntamente com outras células do sistema imunológico, o receptor VDR e a enzima CYP27B1 (PAPAPOULOS et al., 1979). Hoje é bem documentado que a vitamina D exerce efeito em ambas as respostas imunes, inata e adquirida.

Macrófagos e células dendríticas (DCs), juntamente com outras células e moléculas da imunidade inata, participam da primeira linha de defesa contra agentes infecciosos. O papel central dos macrófagos e das DCs se baseia especialmente na expressão de receptores de reconhecimento de padrões moleculares codificados em células da linhagem germinativa. Os receptores do tipo toll (TLR; do inglês "Toll-like receptors"), inicialmente descrito em *Drosophila melanogaster* (mosca-da-fruta), são capazes de reconhecer motivos microbianos conservados ou padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs). Este reconhecimento pode induzir a ativação de fatores de transcrição, como o NF-κB, que levam a produção de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral-alfa (TNF-α), interleucina (IL)-6 e IL-1β, e citocinas

anti-inflamatórias, como o TGF- β e IL-10, capazes de modular a magnitude da resposta inflamatória. A ativação via TLRs também aumenta a produção de moléculas efetoras envolvidas na atividade microbicida dos macrófagos, como componentes das enzimas NADPH-oxidase e óxido nítrico sintase (NOS), e podem induzir uma maior expressão de moléculas de adesão endotelial associadas a respostas inflamatórias, e moléculas co-estimuladoras que participam da ativação da resposta imune adquirida (AKIRA; TAKEDA, 2004).

Células da imunidade inata fazem a fagocitose, processo que envolve projeção da membrana citoplasmática em torno do patógeno, seguido da formação de uma vesícula, o fagossomo, que após um processo de maturação se funde aos lisossomos, formando o fagolisossomo. Nos fagolisossomos ocorre a morte dos patógenos ingeridos e a degradação do conteúdo fagossomal leva a posterior apresentação de peptídeos antigênicos (VIEIRA; BOTELHO; GRINSTEIN, 2002). DCs são as mais eficientes no processamento e apresentação de peptídeos microbianos, através da ligação de peptídeos às moléculas do complexo de histocompatibilidade principal (MHC). A expressão do MHC/peptídeos na superfície celular e posterior apresentação desses antígenos às células T proporciona

uma interface importante entre as respostas imune inata e adquirida. Citocinas, como IFN- γ , moléculas de baixo peso molecular produzidas durante o processo de ativação da resposta imune, podem se ligar em receptores celulares específicos e ativar uma cascata de sinalização intracelular que induz o aumento da produção de receptores para vitamina D (VDR) e expressão de CYP27B1, enzima capaz de converter o precursor 25(OH)D3 para a forma ativa 1,25(OH) $_2$ D3 (FABRI et al., 2011b; KLUG-MICU et al., 2013). Subsequentemente, o 1,25(OH) $_2$ D3 se liga ao VDR e induz a produção de peptídeos antimicrobianos, entre eles a catelicidina e β -defensinas (GOMBART; BORREGAARD; KOEFFLER, 2005). Peptídeos antimicrobianos são capazes de inibir a infecção por vírus (RAMANATHAN et al., 2002), e também atuam na eliminação de micobactérias (LIU et al., 2009, 2012). Foi demonstrado que a LL-37, forma ativa da catelicidina, pode bloquear o crescimento de cepas de *M. tuberculosis* sensíveis e resistentes ao tratamento com antibióticos (RIVAS-SANTIAGO et al., 2013). A ligação de antígenos do *M. tuberculosis* a receptores do tipo TLR1-TLR2 pode, assim como observado na ligação do IFN- γ ao IFNGR, induzir maior expressão de VDR, e aumentar a produção de 1 α -hidroxilases, ativando mecanismos microbicidas do macrófago modulados pela vitamina D (Figura 2).

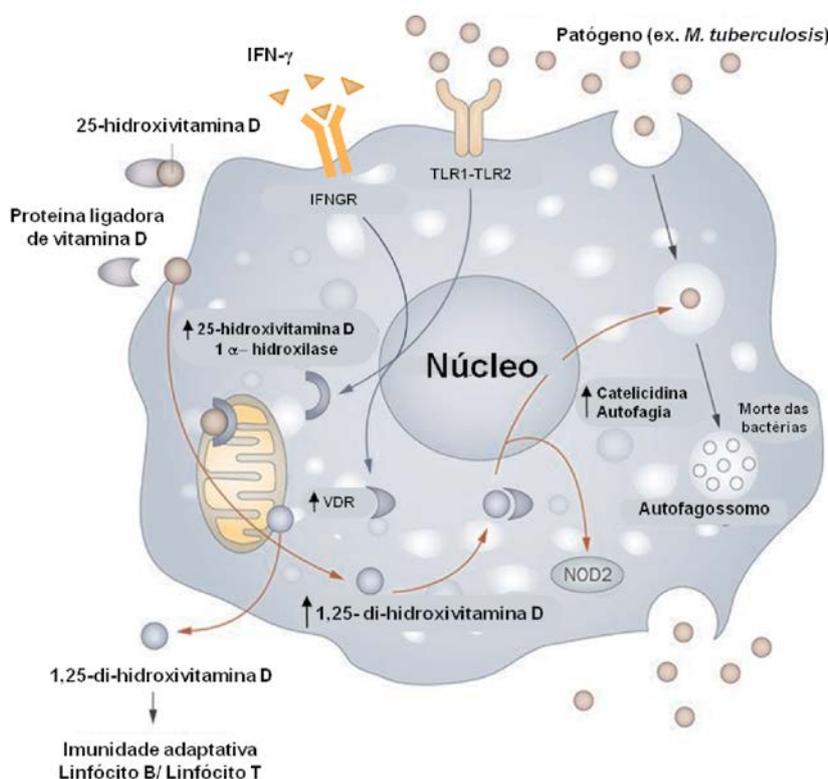


Figura 2: Participação da vitamina D em mecanismos moleculares relacionados à lise de *M. tuberculosis* por macrófagos ativados. A 25(OH)D (vitamina D) é transportada da circulação para o citoplasma de macrófagos via proteína ligadora de vitamina D. Em seguida, sofre hidroxilação por enzimas mitocondriais (1 α -hidroxilases) gerando sua forma ativa, (1,25(OH) $_2$ D) que ao se ligar a receptores de vitamina D (VDR), atua como fator de transcrição capaz de induzir a produção de peptídeos antimicrobianos (como a catelicidina) e estimular a autofagia, promovendo a morte de micobactérias presentes em fagossomos. Receptores do tipo Toll (TLR) e receptores para interferon- γ (IFNGR) induzem aumento do número de VDR, estimulam uma maior produção de 1 α -hidroxilases e maior expressão de receptores intracelulares de reconhecimento de patógenos (NOD2). A 1,25(OH) $_2$ D pode ser liberada do macrófago para atuar em linfócitos T e B que expressam VDR. Adaptado de Hewison (2011).

Foi mostrado que a catelicidina induzida por 1,25(OH)₂D₃ promove a ativação da NADPH-oxidase (YANG et al., 2009), enzima que catalisa a transferência de elétrons do NADPH para o FAD (dinucleótido de flavina e adenina, do termo em inglês: *flavin adenine dinucleotide*) e, posteriormente, para o oxigênio molecular, gerando assim o superóxido (O₂⁻). A partir da produção de O₂⁻ é desencadeada a síntese de outras espécies reativas de oxigênio (ROS), entre elas o peróxido de hidrogênio (H₂O₂) que tem potente ação microbicida. A catelicidina também promove autofagia e maturação do fagossomo o que aumenta a atividade microbicida do macrófago. Autofagia é um processo utilizado para manutenção do equilíbrio celular, e envolve a captura e degradação lisossomal de porções de citosol ou organelas em resposta ao estresse ou a estímulos diversos, incluindo infecções (DERETIC; LEVINE, 2009). Rook et al. (1986) mostraram que a inibição da maturação fagossomal seguida de maior proliferação do *M. tuberculosis* em monócitos humanos pode ser revertida pelo tratamento com 1,25(OH)₂D₃ que induz aumento dos níveis de autofagia. Vários estudos sugerem que a indução de autofagia por 1,25(OH)₂D é uma das formas de combate a uma grande variedade de agentes infecciosos como bactérias e vírus (CAMPBELL; SPECTOR, 2011; WU; SUN, 2011).

Recentemente foi demonstrado que além da produção de catelicidina e β-defensinas, a vitamina D regula também outro peptídeo antimicrobiano, a hepcidina, proteína que regula a distribuição de ferro para os tecidos. Foi demonstrado que a ligação do 1,25(OH)₂D₃ ao VDR inibe a produção de hepcidina, e que a redução da expressão de hepcidina leva ao aumento da exportação de ferro para o meio extracelular, com consequente redução das concentrações deste mineral no compartimento intracelular, tornando o mesmo incompatível com a sobrevivência e proliferação de certos patógenos (BACCHETTA et al., 2014). A produção de hepcidina é um mecanismo de defesa contra patógenos intracelulares como *M. tuberculosis*, *Salmonella typhimurium*, *Leishmania donovani*, *Chlamydia psittaci*, *C. trachomatis*, e *Legionella pneumophila* (CHERAYIL, 2011).

Além da atividade antimicrobiana, a produção de citocinas pró-inflamatórias por macrófagos e DCs é um importante mecanismo efetor da imunidade inata. Já foi demonstrado que a vitamina D pode provocar aumento da secreção de IL-1β em macrófagos infectados por *M. tuberculosis* (VERWAY et al., 2013), e também induzir maior produção de outras citocinas pró-inflamatórias incluindo IL-6, IL-12 e IL-23 em macrófagos humanos de indivíduos caucasianos (LARCOMBE et al., 2012). Em contraste, Larcombe et al. (2012) mostraram que a produção de IL-1β, IL-8 e IL-12 se mostrou reduzida em indivíduos de etnia nativa norte-americana tratados com vitamina D. Em concordância com esses achados, Zhang et al. (2012)

relataram que, em macrófagos murinos estimulados com LPS, a vitamina D regula a proteína MKP-1, suprimindo a produção de IL-6 e TNF-α, de forma dose dependente, controlando, assim, a resposta inflamatória. Além disso, tem sido demonstrado que o VDR interage diretamente com a proteína quinase IKK, sendo capaz de bloquear as vias de sinalização do NF-κB diminuindo assim a produção de citocinas pró-inflamatórias (CHEN et al., 2013). Alguns autores especulam que os efeitos supressores da vitamina D são dependentes do tempo e da dose utilizados e que a redução da resposta inflamatória gera um mecanismo de feedback para mitigar o dano tecidual (ZHANG et al., 2012). Desta forma, efeitos opostos da vitamina D sobre a resposta inflamatória foram descritos. A vitamina D melhora os mecanismos efetores microbicidas do hospedeiro e amplia as respostas inflamatórias iniciais necessárias para o recrutamento celular, entretanto, esta vitamina também evita inflamação extensa e destruição dos tecidos.

Em relação à resposta imune adquirida, envolvendo a ativação de linfócitos T por células apresentadoras de antígenos, diversos estudos mostram a influência da vitamina D na interação entre as DCs e os linfócitos T. Um dos mecanismos pelos quais a vitamina D influencia a apresentação de antígenos é através da indução de autofagia (DERETIC; SAITOH; AKIRA; 2013). Como mencionado anteriormente, a autofagia pode ser potencializada por ação da 1,25(OH)₂D em células do sistema imune inato, causando aumento da expressão de moléculas do MHC, essenciais para a apresentação de antígenos virais e bacterianos para as células T (FABRI et al., 2011a). Outros estudos revelam que o fenótipo de DCs derivadas de monócitos e tratadas com 1,25(OH)₂D₃ é caracterizado por uma baixa expressão de moléculas envolvidas com a apresentação antigênica e de moléculas co-estimuladoras, bem como aumento na secreção de IL-10 e ativação de linfócitos T reguladores (UNGER et al., 2009). Este fenótipo de DCs é relativamente resistente à maturação e apresenta uma capacidade reduzida para desencadear a proliferação de células T (PENNA; ADORINI, 2000). Foi descrito que a 1,25(OH)₂D₃ pode inibir diretamente a proliferação de células T, podendo paralisar o ciclo celular no estágio G1 e reduzir a produção de IL-2 (RIGBY; DENOME; FANGER, 1987). Ensaio *in vitro* sugerem que a 1,25(OH)₂D₃ diminui a diferenciação de células Th0 para os subtipos Th1 e Th17 (que tem perfil pró-inflamatório) e favorece a diferenciação de células com perfil Th2 (TANG et al., 2009). Ademais, estudos em camundongos infectados por *Citrobacter rodentium* demonstraram que a vitamina D é um regulador crítico de células linfóides inatas do grupo 3 (ILC3), que requerem esse hormônio para seu desenvolvimento e produção de IL-22, citocina que modula a ativação de células Th17 (LIN et al., 2019). Outros estudos mostraram que 25(OH)₂D₃ e 1,25(OH)₂D₃ induzem a diferenciação de células Tregs CTLA4+ e FoxP3+ produtoras de IL-10 (UNGER et al.,

2009; JEFFERY et al., 2009). Em concordância com esses achados, foi sugerido que vitamina D pode desempenhar um papel importante no sistema imunitário adaptativo, estimulando o desenvolvimento de células T reguladoras supressoras, e reduzir o desenvolvimento de células Th17 inflamatórias (CHUN; ADAMS; HEWISON, 2011). Em um estudo recente, Gonçalves-Mendes et al. (2019) mostraram que a suplementação com vitamina D em idosos com hipovitaminose D não foi efetiva em melhorar a produção de anticorpos específicos após vacinação contra o vírus da gripe. Esses achados estão de acordo com estudos anteriores que relataram ação inibitória da vitamina D na resposta proliferativa e produção de imunoglobulinas por linfócitos B (DI ROSA et al., 2011).

Tomados em conjunto, além dos efeitos reguladores da vitamina D em células da imunidade inata, aumentando mecanismos efetores microbicidas, ela exerce efeito sobre as células T e B, favorecendo um fenótipo tolerogênico que pode contribuir para o controle das respostas inflamatórias excessivas. Nesse contexto, tem-se postulado que, se o sistema imune inato é capaz de erradicar a infecção rapidamente, o controle na ativação dos linfócitos, por ação da vitamina D, diminui a proliferação celular excessiva evitando a possível ocorrência de imunopatologias (VON ESSEN et al., 2010).

Suplementação com vitamina D no tratamento da tuberculose

Atualmente, a deficiência de 1,25(OH)₂D tem sido considerada um problema de saúde pública no mundo, em razão de suas implicações no desenvolvimento de diversas doenças (ROOK et al., 1986; OJAIMI et al., 2013). Esta constatação torna a suplementação com vitamina D uma alternativa na prevenção e tratamento de enfermidades como a TB, para a qual existe forte associação entre susceptibilidade e hipovitaminose D.

Neste sentido, a suplementação com vitamina D tem sido testada em vários estudos clínicos conduzidos com pacientes portadores de diferentes doenças infecciosas. Kearns et al. (2015) realizaram importante trabalho de revisão da literatura, citando efeitos positivos e negativos da suplementação com vitamina D no controle da tuberculose e outras infecções.

Em relação à tuberculose, Morcos et al. (1998), descreveram maior ganho de peso e menor envolvimento tecidual na ultrassonografia de pulmão de pacientes TB que receberam doses diárias de 1.000 UI de vitamina D por 8 semanas. Outros autores relataram melhoras na radiografia de tórax, após tratamento com vitamina D por 12 semanas (NURSYAM; AMIN; RUMENDE, 2006; SALAHUDDIN et al., 2013). Coussens et al. (2012) relataram que quatro doses de 100.000 UI a cada 15 dias favoreceram a conversão da baciloscopia de escarro e a resolução da resposta inflamatória em pacientes TB. Por outro lado, nenhuma melhora na radiografia foi observada por Ralph

et al. (2013), em pacientes que receberam duas doses de 50.000 UI de vitamina D. Em estudo apresentado por Wejse et al. (2009), três doses de 100.000 UI por via oral também não tiveram impacto nos escores de gravidade clínica ou ganho de peso, entre outros desfechos. Kota et al. (2011) mostraram que não houve aceleração da conversão do esfregaço de expectoração com doses de 60.000 UI de vitamina D por 12 semanas. Ralph et al. (2013) também mostraram resultados negativos ao testar o tempo até a conversão da cultura de escarro usando vitamina D3 dada como duas doses de 50.000 UI (Tabela 1).

DISCUSSÃO

Neste presente estudo são relatados resultados positivos e negativos sobre o envolvimento a vitamina D no controle da TB em pacientes com infecção ativa, avaliados principalmente pela conversão da baciloscopia de escarro ou da cultura. A suplementação com vitamina D mostrou efeitos positivos em pacientes TB com diferentes polimorfismos do VDR, ou que apresentavam níveis sanguíneos de vitamina D severamente baixos. Além disso, foram descritos outros benefícios da vitamina D, além da depuração do *M. tuberculosis* do escarro, como a atenuação da resposta inflamatória ou alterações antropométricas que podem ajudar os pacientes TB a se recuperar em longo prazo (KEARS et al., 2015).

Uma das explicações para a existência de resultados conflitantes sobre o efeito do tratamento com vitamina D na TB refere-se à falta de padronização das doses bem como dos intervalos de tempo a serem empregados. Isto se deve, em parte, a falhas no critério de escolha da dose, que tem como base os níveis de 25(OH)D séricos antes do início da suplementação. Este critério não é adequado uma vez que os níveis séricos variam de acordo com o tipo de doença infecciosa. Além disso, os níveis de 25(OH)D podem ser específicos para cada paciente, uma vez que as variações genéticas na proteína transportadora de vitamina D (DBP) e no VDR podem influenciar criticamente a biodisponibilidade e ativação da vitamina D em órgãos-alvo (CHUN; ADAMS; HEWISON; 2011; JEFFERY et al., 2012; KRONER; SOMMER; FABRI, 2015).

Desta forma, a produção de vitamina D é influenciada por fatores comuns tais como as variações na exposição solar associada com o grau de poluição do ar, latitude e temperatura (BENDIK et al., 2014), bem como fatores individuais, como o peso, a idade (MACLAUGHLIN; HOLICK, 1985; VANLINT, 2013), o grau pigmentação da pele (CLEMENS et al., 1982) e estágio da doença (PLUDOWSKI et al., 2018), o que faz com que diferentes grupos tenham distintas recomendações de ingestão e suplementação. Além disso, condições que interferem com a absorção intestinal dos lipídios, como na doença inflamatória intestinal, constituem fatores adicionais que comprometem o status de vitamina D no organismo (CHUN et al., 2010).

Tabela 1: Efeitos da suplementação com vitamina D na recuperação da tuberculose

Dose (UI)	Dose (μg)	n	Resultados	Referência
1000 UI doses diárias 8 semanas	25	24	Melhora clínica e radiográfica	MORCOS et al., 1998
10.000 UI doses diárias 12 semanas	250	67	Redução de bacilos das secreções e melhora radiológica	NURSYAM et al., 2006
100.000 UI doses diárias	2.500	192	Restrição do crescimento de bacilos	MARTINEAU et al., 2007
800 UI doses diárias	20	120	Redução de 59% na taxa de conversão tuberculínica	GANMAA et al., 2012
10.0000 UI	2.500	146	Maior conversão da baciloscopia de escarro e menor resposta inflamatória	COUSSENS et al., 2012
600.000 UI doses diárias 12 semanas	150.000	259	Maior secreção de IFN- γ e melhora radiográfica	SALAHUDDIN et al., 2013
5.000 UI doses diárias 4 dias	125	15	Aumento na expressão e transcrição de LL-37 e lise de MTB por macrófagos.	MILY et al., 2013
100.000 UI a cada 15 dias	2.500	247	Conversão de baciloscopia de escarro	DALEY et al., 2015
60.000 UI 12 semanas	1.500	35	Baciloscopia de escarro não se alterou	KOTA et al., 2011
100.000 UI três doses	2.500	365	Sem melhora clínica	WEJSE et al., 2009
100.000 UI quatro doses	2.500	146	Elevação dos níveis séricos de 25(OH)D3, porém sem alterações no teste de escarro	MARTINEAU et al., 2011
50.000 UI duas doses	1.250	200	Sem alterações na baciloscopia de escarro e exames radiográficos	RALPH et al., 2013

UI = unidades internacionais; μg = micrograma; TB = tuberculose; MDR = multidroga resistente; MTB = *Mycobacterium tuberculosis*; 25(OH)D = 25-hidroxivitamina D; n = número de indivíduos estudados. Adaptado de Kearns et al., 2015.

CONCLUSÃO

Apesar do melhor entendimento de importantes mecanismos moleculares pelos quais a vitamina D regula a resposta imune frente à tuberculose e às infecções causadas por diversos agentes infecciosos, a suplementação com esta vitamina em protocolos preventivos e terapêuticos ainda permanece como uma estratégia adjuvante promissora que necessita de mais estudos. Aspectos genéticos, biométricos, ambientais e individuais podem influenciar no status da vitamina D no organismo e na escolha da dose e do tempo de tratamento, sendo merecedores de futuras investigações. A combinação de respostas imunes inatas mais efetivas e regulação da resposta imune adquirida pode ter aplicação importante no controle de certas doenças infecciosas, justificando assim a associação entre o tratamento convencional da TB com o uso de suplementação com vitamina D (CHUN; ADAMS; HEWISON, 2011). Entretanto, mais estudos são necessários para saber qual a concentração de 25(OH)D reflete a suficiência/insuficiência desta vitamina, e qual o impacto dos níveis e do

genótipo da proteína carreadora da vitamina D e do VDR na biodisponibilidade da vitamina D e sua relação com doenças como a tuberculose. Finalmente, a influência da vitamina D no controle da progressão da tuberculose latente para a doença ativa ainda é pouco conhecida e merece atenção.

REFERÊNCIAS

- AGARWAL, A.; GUPTA, S. K.; SUKUMAR, R. Hyperparathyroidism and malnutrition with severe vitamin D deficiency. *World Journal of Surgery*, v. 33, n. 11, p. 2303-2313, nov. 2009.
- AKIRA, S.; TAKEDA, K. Toll-like receptor signalling. *Nature Reviews Immunology*, v. 4, n. 7, p. 499-511, jul. 2004.
- BACCHETTA, J. et al. Suppression of iron-regulatory hepcidin by vitamin D. *Journal of American Society of Nephrology*, v. 25, n. 3, p. 564-572, mar. 2014.
- BELDERBOS, M. E. et al. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatrics*, v. 127, n. 6, p. 1513-1520, feb. 2011.

- BENDIK, I. et al. Vitamin D: A critical and essential micronutrient for human health. **Frontiers in Physiology**, v. 5, n. 248, p. 1-14, jul. 2014.
- BERGMAN, P. et al. Vitamin D supplementation improves well-being in patients with frequent respiratory tract infections: a post hoc analysis of a randomized, placebo-controlled trial. **BMC Research Notes**, v. 8, p. 498-502, sep. 2015.
- BITETTO, D. Complementary role of vitamin D deficiency and the interleukin28B rs12979860 C/T polymorphism in predicting antiviral response in chronic hepatitis C. **Hepatology**, v. 53, n. 4, p. 1118-1126, jan. 2011.
- CAMPBELL, G. R.; SPECTOR, S. A. Hormonally active vitamin D3 (1 α ,25-dihydroxycholecalciferol) triggers autophagy in human macrophages that inhibits HIV-1 infection. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 286, n. 21, p. 18890-18902, may. 2011.
- CAO, Y. et al. Vitamin D receptor gene foki polymorphisms and tuberculosis susceptibility: a meta-analysis. **Archives of Medical Science**, v. 12, n. 5, p. 1118-1134, may. 2016.
- CETINKAYA, M. et al. Lower Vitamin D levels are associated with increased risk of early-onset neonatal sepsis in term infants. **Journal of Perinatology**, v. 35, n. 1, p. 39-45, jan. 2015.
- CHEN, Y. et al. Vitamin D receptor inhibits NF- κ B activation by interacting with IKK β protein. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 288, n. 27, p. 19450-19458, jul. 2013.
- CHERAYIL, B. J. The role of iron in the immune response to bacterial infection. **Immunology Research**, v. 50, n. 1, p. 1-9, may. 2011.
- CHUN, R. F.; ADAMS, J. S.; HEWISON, M. Immunomodulation by vitamin D: implications for TB. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v. 4, n. 5, p. 583-591, set. 2011.
- CHUN, R. F. et al. Vitamin D-binding protein directs monocyte responses to 25-hydroxy- and 1,25-dihydroxyVitamin D. **The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 95, n. 7, p. 3368-3376, jul. 2010.
- CLEMENS, T. L. et al. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesis vitamin D3. **Lancet**, v. 1, n. 8263, p. 74-76, jan. 1982.
- COELHO, L. et al. Vitamin D3 supplementation in HIV infection: effectiveness and associations with antiretroviral therapy. **Nutrition Journal**, v. 14, p. 81-89, ago. 2015.
- COUSSENS, A. K. et al. Vitamin D accelerates resolution of inflammatory responses during tuberculosis treatment. **Proceedings of the National Academy of Sciences USA**, v. 109, n. 38, p. 15449-15454, 2012.
- DALEY, P. et al. Adjunctive vitamin D for treatment of active tuberculosis in India: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 15, n. 5, p. 528-534, may. 2015.
- DERETIC, V.; SAITOH, T.; AKIRA, S. Autophagy in infection, inflammation and immunity. **Nature Reviews Immunology**, v. 13, n. 10, p. 722-737, oct. 2013.
- DERETIC, V.; LEVINE, B. Autophagy, immunity, and microbial adaptations. **Cell Host & Microbe**, v. 5, n. 6, p. 527-549, jun. 2009.
- DI ROSA, M. et al. Vitamin D3: a helpful immuno-modulator. **Immunology**, v. 134, n. 2, p. 123-139, oct. 2011.
- ESPOSITO, S.; LELII, M. Vitamin D and respiratory tract infections in childhood. **BMC Infectious Diseases**, v. 15, p. 487-496, oct. 2015.
- FABRI, M. et al. Role of autophagy in the host response to microbial infection and potential for therapy. **Current Opinion in Immunology**, v. 23, n. 1, p. 65-70, feb. 2011a.
- FABRI, M. et al. Vitamin D is required for IFN-gamma-mediated antimicrobial activity of human macrophages. **Science Translational Medicine**, v. 3, n. 104, p. 104ra102, oct. 2011b.
- GANMAA, D. et al. Vitamin D, tuberculin skin test conversion, and latent tuberculosis in Mongolian school-age-children: a randomized, double-blind, placebo-controlled feasibility trial. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 96, n. 2, p. 391-396, aug. 2012.
- GIBNEY, K. B. et al. Vitamin D deficiency is associated with tuberculosis and latent tuberculosis infection in immigrants from sub-Saharan Africa. **Clinical Infectious Diseases**, v. 46, n. 3, p. 443-446, feb. 2008.
- GINDE, A. A.; MANSBACH, J. M.; CAMARGO, C. A. Jr. Association between serum 25-hydroxyVitamin D and upper respiratory tract infection in the third national health and nutrition examination survey. **Archives Internal Medicine**, v. 169, n. 4, p. 384-390, feb. 2009.
- GOMBART, A. F.; BORREGAARD, N.; KOEFFLER, H. P. Human cathelicidin antimicrobial peptide (camp) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyVitamin D3. **Faseb Journal**, v. 19, n. 9, p. 1067-1077, jul. 2005.
- GONÇALVES-MENDES, N. et al. Impact of vitamin D supplementation on influenza vaccine response and immune functions in deficient elderly persons: a randomized placebo-controlled trial. **Frontiers in immunology**, v. 10, n. 65, feb. 2019.
- GREEN, M. Cod liver oil and tuberculosis. **British Medical Journal**, v. 343, p. 7505-7510, dec. 2011.
- HEWISON, M. Antibacterial effects of Vitamin D. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 7, n. 6, p. 337-345, jan. 2011.
- HOLICK, M. F. et al. Photometabolism of 7-dehydrocholesterol to preVitamin D3 in skin. **Biochemical Biophysical Research Communication**, v. 76, n. 1, p. 107-114, may. 1977.

- HU, Q. et al. Vitamin D receptor gene associations with pulmonary tuberculosis in a tibetan chinese population. **BMC Infectious Diseases**, v. 16, p. 469- 475, sep. 2016.
- JEFFERY, L. E. et al. Availability of 25-hydroxyVitamin D(3) to APCs controls the balance between regulatory and inflammatory T cell responses. **Journal of Immunology**, v. 189, n. 11, p. 5155-5164, dec. 2012.
- JEFFERY, L.E. et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 and IL-2 combine to inhibit T cell production of inflammatory cytokines and promote development of regulatory T cells expressing CTLA-4 and FoxP3. **Journal of Immunology**. v. 183, n. 9, p. 5458–5467, nov. 2009.
- KEARNS, M. D. et al. Impact of vitamin D on infectious disease. **The American Journal of the Medical Sciences**, v. 349, n. 3, p. 245-262, mar. 2015.
- KLUG-MICU, G. M. et al. CD40 ligand and interferon- γ induce an antimicrobial response against Mycobacterium tuberculosis in human monocytes. **Immunology**, v. 139, n.1, p. 121-128, may. 2013.
- KOTA, S. K. et al. Effect of vitamin D supplementation in type 2 diabetes patients with pulmonary tuberculosis. **Diabetes & Metabolic Syndrome**, v.5, n. 2, p.85–89, 2011.
- KRONER, J. C.; SOMMER, A.; FABRI, M. Vitamin D every day to keep the infection away? **Nutrients**, v. 7, n. 6, p. 4171 - 4188, may. 2015.
- LANG, P. O. et al. How important is vitamin D in preventing infections? **Osteoporosis International**, v. 24, n. 5, p. 1537–1553, may. 2013.
- LARCOMBE, L. et al. Effect of vitamin D supplementation on mycobacterium tuberculosis-induced innate immune responses in a canadian dene first nation's cohort. **PLoS ONE**, v. 7, n. 7, p. E40692, 2012.
- LEBLANC, E. S. et al. Associations between 25-hydroxyvitamin D and weight gain in elderly women. **Journal of Women's Health**, v. 21, n. 10, p. 1066-1073, oct. 2012.
- LIN, Y. et al. Vitamin D is required for ILC3 derived IL-22 and protection from citrobacter rodentium infection. **Frontiers in Immunology**, jan. 2019.
- LIU, P. T. et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. **Science**, v. 311, n. 5768, p. 1770-1773, Mar. 2006.
- LIU, P. T. et al. Convergence of IL-1 β and VDR activation pathways in human TLR2/1-induced antimicrobial responses. **PLoS ONE**, v. 4, n. 6, p. 5810-5822, jun. 2009.
- LIU, P. T. et al. MicroRNA-21 targets the vitamin D-dependent antimicrobial pathway in leprosy. **Nature Medicine**, v. 18, n. 2, p. 267-273, jan. 2012.
- MACLAUGHLIN, J.; HOLICK, M. F. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 76, n. 4, p. 1536–1538, oct. 1985.
- MAGHZI, H. et al. Association between acute infectious mononucleosis and vitamin D deficiency. **Viral Immunology**, v. 29, n.7, p. 398-400, sep. 2016.
- MARTINEAU, A. R. et al. A single dose of vitamin D enhances immunity to mycobacteria. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 176, n.2, p. 208-213, jul. 2007.
- MARTINEAU, A. R. et al. High-dose vitamin D(3) during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis: a double-blind randomised controlled trial. **Lancet**, v. 377, n. 9761, p. 242-250, jan. 2011.
- MILOVANOVIC, M. et al. Vitamin D deficiency is associated with increased IL-17 and TNF γ levels in patients with chronic heart failure. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 98, n. 3, p. 259-265, mar. 2012.
- MILY, A. et al. Oral intake of phenylbutyrate with or without vitamin D3 upregulates the cathelicidin LL-37 in human macrophages: a dose finding study for treatment of tuberculosis. **BioMed Central Pulmonary Medicine**, v. 13, p. 23-30, apr. 2013.
- MORCOS M. M. et al. Vitamin D administration to tuberculous children and its value. **Bollettino Chimico Farmaceutico**, v. 137, n. 5, p. 157-164, 1998.
- NNOAHAM, K. E.; CLARKE, A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Epidemiology**, v.37, n. 1, p.113-119, feb. 2008.
- NURSYAM, E. W.; AMIN, Z.; RUMENDE, C. M. The effect of vitamin D as supplementary treatment in patients with moderately advanced pulmonary tuberculous lesion. **Acta Medica Indonesiana**, v. 38. n. 1, p. 3-5, 2006.
- OJAIMI, S. et al. Vitamin D deficiency impacts on expression of toll-like receptor-2 and cytokine profile: a pilot study. **Journal of Translational Medicine**, v. 11, n. 1, p. 176-182, jul. 2013.
- PAREEK, M. et al. Vitamin D deficiency and TB disease phenotype. **Thorax**, v. 70, n. 12, p. 1171-1180, dec. 2015.
- PAPAPOULOS, S. E. et al. 1,25-dihydroxycholecalciferol in the pathogenesis of the hypercalcemia of sarcoidosis. **Lancet**, v. 1, n. 8117, p. 627-630, mar. 1979.
- PENNA, G.; ADORINI, L. 1 Alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. **Journal of Immunology**, v. 164, n. 5, p. 2405–2411, mar. 2000.
- PLUDOWSKI, P. et al. Vitamin D supplementation guidelines. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 175, p. 125-135, jan. 2018.

- RALPH, A. P. et al. L-arginine and vitamin D adjunctive therapies in pulmonary tuberculosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. **PLoS ONE**, v. 8, n. 8, e70032, 2013.
- RAMANATHAN, B. et al. Cathelicidins: microbicidal activity, mechanisms of action, and roles in innate immunity. **Microbes and Infection**, v. 4, n. 3, p. 361–372, mar. 2002.
- RIGBY, W. F.; DENOME, S.; FANGER, M. W. Regulation of lymphokine production and human T lymphocyte activation by 1,25-dihydroxyVitamin D3. Specific inhibition at the level of messenger RNA. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 79, n. 6, p. 1659–1664, jun. 1987.
- RIVAS-SANTIAGO, B. et al. Ability of innate defence regulator peptides IDR-1002, IDR-hh2 and IDR-1018 to protect against Mycobacterium tuberculosis infections in animal models. **PLoS ONE**, v. 8, n. 3, e59119, 2013.
- ROOK, G. A. et al. Vitamin D3, gamma interferon, and control of proliferation of Mycobacterium tuberculosis by human monocytes. **Immunology**, v. 57, n. 1, p. 159-163, jan. 1986.
- SALAHUDDIN, N. et al. Vitamin D accelerates clinical recovery from tuberculosis: results of the succinct study [supplementary cholecalciferol in recovery from tuberculosis]. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of vitamin D supplementation in patients with pulmonary tuberculosis. **BMC Infectious Diseases**, v. 13, n. 22, 2013.
- SCHUCH, N. J.; GARCIA, V. C.; MARTINI, L. A. Vitamina D e doenças endocrinometabólicas. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, n. 5, p. 625-633, jul. 2009.
- SINGH, I. et al. VDR polymorphism, gene expression and vitamin D levels in leprosy patients from North Indian population. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 12, n. 11, nov. 2018.
- TALAT, N. et al. Vitamin D deficiency and tuberculosis progression. **Emerging infectious diseases**, v. 16, n. 5, p. 853-855, may. 2010.
- TANG, J. et al. Calcitriol suppresses antiretinal autoimmunity through inhibitory effects on the Th17 effector response. **Journal of Immunology**, v. 182, n. 8, p. 4624–4632, apr. 2009.
- TEKIN, M. et al. The association between vitamin D levels and urinary tract infection in children. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 83, n. 3, p. 198-203, jan. 2015.
- UNGER, W. W. et al. Induction of Treg by monocyte-derived DC modulated by vitamin D3 or dexamethasone: differential role for PD-L1. **European Journal of Immunology**, v. 39, n. 11, p. 3147–3159, nov. 2009.
- VANLINT, S. Vitamin D and obesity. **Nutrients**, v. 5, n. 3, p. 949-956, mar. 2013.
- VELDMAN, C. M.; CANTORNA, M. T.; DELUCA, H. F.; Expression of 1,25-dihydroxy Vitamin D(3) receptor in the immune system. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 374, n. 2, p. 334–338, feb. 2000.
- VERWAY, M. et al. Vitamin D induces interleukin-1 γ expression: paracrine macrophage epithelial signaling controls *M. tuberculosis* infection. **PLoS Pathogens**, v. 9, n. 6, p. e1003407 Jun. 2013.
- VIEIRA, O. V.; BOTELHO, R. J.; GRINSTEIN, S. Phagosome maturation: aging gracefully. **The Biochemical Journal**, v. 366, p. 689-704, sep. 2002.
- VON ESSEN, M.R. et al. Vitamin D controls T cell antigen receptor signaling and activation of human T cells. **Nature Immunology**, v. 11, n. 4, p. 344–349, apr. 2010.
- WEJSE, C. et al. Vitamin D as supplementary treatment for tuberculosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 179, n. 9, p. 843-850, 2009.
- WHO. World Health Organization. Global tuberculosis report 2018, Geneva, Sep, 2018. Disponível em: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/. Acesso em 2 Jan. 2019.
- WU, S. et al. Vitamin D receptor negatively regulates bacterial-stimulated NF κ B activity in intestine. **The American Journal of Pathology**, v. 177, n. 2, p.686–697, ago. 2010.
- WU, S.; SUN, J. Vitamin D, vitamin D receptor, and macroautophagy in inflammation and infection. **Discovery Medicine**, v. 11, n. 59, p. 325-335, apr. 2011.
- YANG, C. S. et al. NADPH oxidase 2 interaction with TLR2 is required for efficient innate immune responses to mycobacteria via cathelicidin expression. **Journal of Immunology**, v. 182, n. 6, p. 3696-3705, mar. 2009.
- YUZEFPOLSKI, Y. et al. Vitamin D receptor signals regulate effector and memory CD8 T cell responses to infections in mice. **The Journal of Nutrition**, v. 144, n. 12, p. 2073-2082, dec. 2014.
- ZHANG, R.; NAUGHTON, D. P. Vitamin D in health and disease: current perspectives. **Nutrition Journal**, v. 9, p. 65-77, dec. 2010.
- ZHANG, Y. et al. Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1. **Journal of Immunology**, v. 188, n. 5, p. 2127–2135, mar. 2012.
- ZITTERMANN, A. et al. Vitamin D and airway infections: a european perspective. **European Journal of Medical Research**, v. 21, p. 14-23, mar. 2016.