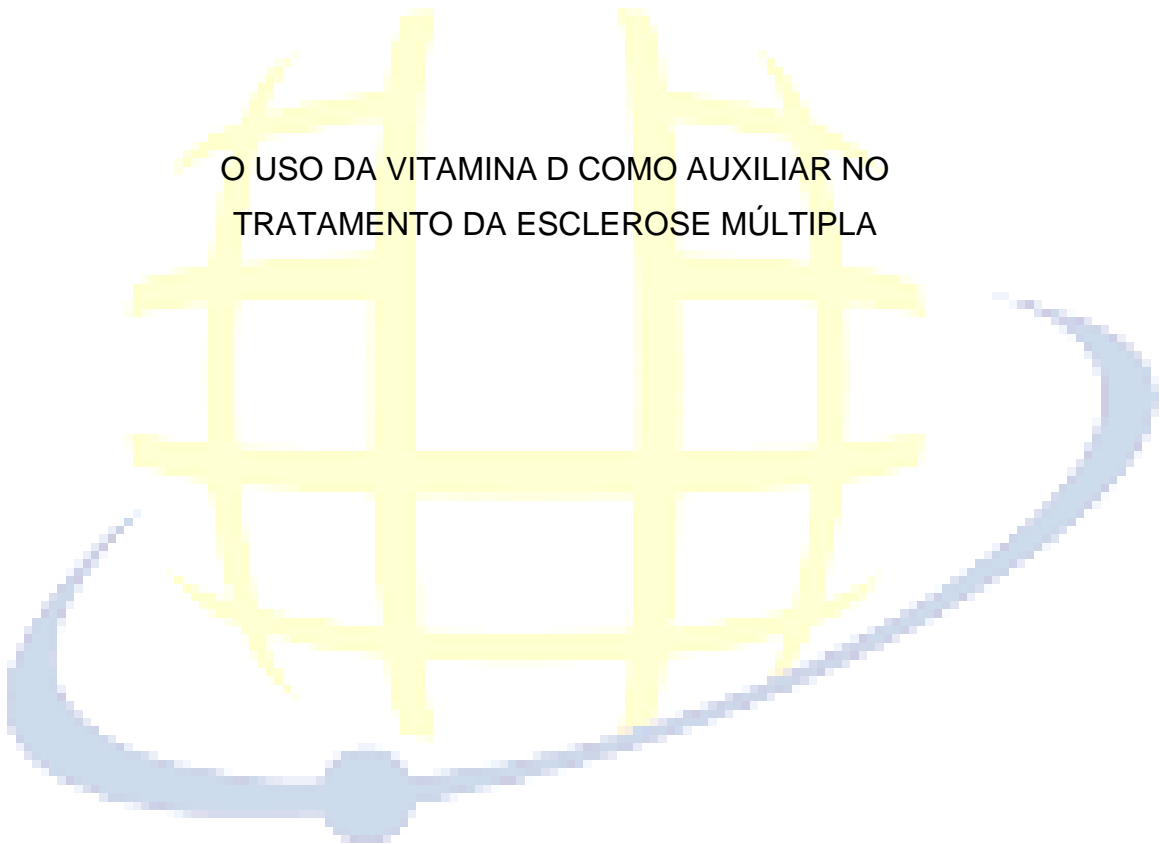


CENTRO UNIVERSITÁRIO INTERNACIONAL UNINTER

RENATA CRISTINA LISOVSKI MESQUITA LIMA

O USO DA VITAMINA D COMO AUXILIAR NO
TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA



CURITIBA

2023

RENATA CRISTINA LISOVSKI MESQUITA LIMA

O USO DA VITAMINA D COMO AUXILIAR NO
TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Artigo de revisão apresentado como requisito parcial à conclusão da disciplina de TCC Defesa do Curso de Bacharelado em Biomedicina, Setor da Saúde, do Centro Universitário Internacional UNINTER.

Orientador(a) Prof(a): Suzany Hellen da Silva Soczek.

CURITIBA

2023

O uso da Vitamina D como auxiliar no tratamento da Esclerose Múltipla

Renata Cristina Lisovski Mesquita Lima

RESUMO

A Esclerose Múltipla é uma doença degenerativa de caráter autoimune que atinge cerca de 2,3 milhões de pessoas no mundo. Infelizmente não existe cura para a doença, mas existem tratamentos que podem amenizar os sintomas, prevenir complicações e proporcionar melhor qualidade de vida para o portador da Esclerose Múltipla, dentre eles destacam-se as terapias medicamentosas, psicológicas e nutricionais. Estudos têm relacionado a deficiência da vitamina com a presença de várias doenças autoimunes, dentre as mais conhecidas o Diabetes Mellitus Insulino-dependente, Artrite Reumatoide, Doença Inflamatória Intestinal, Lúpus Eritematoso Sistêmico e a Esclerose Múltipla. O perfil desses pacientes apresenta em comum, baixos níveis do hormônio produzido pela vitamina D (chamado de calcitriol). O hormônio vem sendo estudado a fim de colaborar no tratamento dessas doenças, pois além de colaborar para a homeostase do cálcio ele também atua como imunomodulador sobre as células do sistema imune. Nesta revisão de literatura foram obtidas informações de que os portadores de EM que participaram dos experimentos onde foram utilizadas altas doses da vitamina D como suplemento, obtiveram diminuição do aparecimento de novas lesões e lesões ativas, diminuição considerável de recidivas e surtos e melhora na capacidade funcional, e que o uso preventivo do hormônio também é recomendado, uma vez que não apresenta efeitos colaterais desde que feito sob orientação médica. Pode-se concluir, com isso, que a vitamina D é um promissor aliado no tratamento da esclerose múltipla e que se precisa de mais ensaios clínicos para avaliar sua eficácia e possível uso na clínica.

Palavras-chave: Esclerose Múltipla, Vitamina D, Doenças autoimunes, Hormônio, Doença.

ABSTRACT

Multiple Sclerosis is a degenerative autoimmune disease that affects about 2.3 million people worldwide. Unfortunately there is no cure for the disease, but there are treatments that can alleviate the symptoms, prevent complications and provide better quality of life for the carrier of Multiple Sclerosis, among them are the drug, psychological and nutritional therapies. Studies have related vitamin deficiency with the presence of several autoimmune diseases, among the best known are Insulin-dependent Diabetes Mellitus, Rheumatoid Arthritis, Inflammatory Bowel Disease, Systemic Lupus Erythematosus and Multiple Sclerosis. The profile of these patients has in common, low levels of the hormone produced by vitamin D (called calcitriol). The hormone has been studied in order to collaborate in the treatment of these diseases, because in addition to collaborating for calcium homeostasis it also acts as an immunomodulator on the cells of the immune system. In this literature review, information was obtained that MS patients who participated in experiments where high doses of vitamin D were used as a supplement, obtained a decrease in the appearance of new lesions and active lesions, a considerable decrease in recurrences and relapses and an improvement in functional capacity, and that the preventive use of the hormone is also recommended, since it has no side effects as long as it is done under medical guidance. It can be concluded, therefore, that vitamin D is a promising ally in the treatment of multiple sclerosis and that more clinical trials are needed to evaluate its efficacy and possible use in the clinic.

Keywords: Multiple Sclerosis, Vitamin D, Autoimmune Diseases, Hormone, Disease.

1 INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla é uma doença degenerativa, inflamatória, autoimune e desmielinizante (na qual a bainha da mielina dos neurônios é danificada) do sistema nervoso central. A Esclerose Múltipla (EM) atinge 2,3 milhões de pessoas no mundo (ABEM, 2016), a maioria são mulheres em idade reprodutiva, entre 18 e 30 anos (ETERMADIFAR et. al., 2015).

Não existe cura para a EM, mas existem tratamentos que ajudam a controlar os sintomas, previnem possíveis complicações e dão uma melhor qualidade de vida para o paciente. Dentre eles podemos citar a terapia medicamentosa que ajuda a controlar inflamações e futuros surtos, terapia ocupacional que colabora para que o paciente melhore a parte motora e possa realizar de melhor forma suas atividades diárias e assim manterem a sua independência, terapia cognitiva e psicológica para que o portador da doença aprenda a lidar melhor com as suas emoções e acompanhamento nutricional (NERY, 2022).

A vitamina D é um hormônio esteroide que tem a função de regular o metabolismo ósseo. Ela é produzida nos tecidos da pele após a exposição solar também pode ser obtida através da ingestão de alimentos ou suplementação (GALVÃO et. al., 2013). O uso da vitamina D como tratamento complementar para a EM tem despertado cada vez mais o interesse dos pesquisadores, médicos e até mesmo portadores da doença. Se existe a possibilidade de que esse poderoso hormônio colabore para a melhora e/ou retardo da doença e sintomas, é isso que será descoberto no presente artigo de revisão.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ESCLEROSE MÚLTIPLA

A Esclerose Múltipla é uma doença degenerativa que atinge 2,3 milhões de pessoas no mundo (ABEM, 2016), a maioria dos portadores são mulheres jovens com idade entre 18 e 30 anos (ETERMADIFAR et. al., 2015).

Atualmente são reconhecidos 4 padrões clínicos de EM. O mais comum, presente em 85% dos casos é a EM surto-remissão (EMSR), na qual sintomas duram alguns dias ou semanas e depois desaparecem totalmente ou parcialmente por um período. Também existe a EM progressiva primária (EMPP), ela está presente em cerca de 20% dos casos ela se caracteriza pelo progresso gradual da doença sem a ocorrência de surtos. Já na EM progressiva secundária (EMPS) ocorre a evolução da forma surto-remissão, pode existir a presença de surtos e a deterioração neurológica é progressiva. Após 15 anos de doença, 66% dos pacientes com EMSR evoluem para a EMPS, e após 25 anos o valor ultrapassa os

80% (SCALFARI et al., 2010). Por último temos a EMSP que é a esclerose surto-progressiva, ela está presente em cerca de 5% dos pacientes ocorrendo a progressão contínua da doença provocando inaptidão (ERRANTE, et. al. 2016).

2.2 METABOLISMO DA VITAMINA D

Existem 2 tipos de vitamina D, a D2 (ergocalciferol), que é de origem vegetal e tem menor meia vida e a D3 (colecalciferol), que é de origem animal. A vitamina que nos referimos no presente artigo é a D3, que apresenta maior calcifediol (forma mais biodisponível da vitamina D). Ela provém de duas fontes: a) através da síntese cutânea, pela exposição ao sol e b) ingesta de alimentos como salmão, atum, gema do ovo e óleo de peixe. Também é possível aumentar os níveis da vitamina através da ingesta de suplemento. A vitamina D3 que provém da dieta, é absorvida no intestino delgado, se incorpora aos quilomícrons e é levada até o fígado. Depois desse processo, o metabolismo será o mesmo tanto para a vitamina ingerida quanto para a absorvida pela exposição solar (GALVÃO, et. al. 2013). No fígado a vitamina D é convertida em 25-hidroxivitamina D. As concentrações no sangue de 25-hidroxivitamina D são proporcionais à quantidade de vitamina circulante. Há o aumento do paratormônio (PTH) quando a concentração de 25-hidroxivitamina D está baixa. Nas células dos túbulos proximais renais, ocorre a hidroxilação e forma-se a 1,25 desidroxivitamina D, também chamada de calcitriol (forma ativa da vitamina D3). Podemos encontrar receptores de vitamina D no epitélio intestinal delgado, tubular renal, células hematopoiéticas, linfócitos, monócitos, células pancreáticas, células epidérmicas, miócitos, neurônios, osteoblastos e osteoclastos. Estão sendo estudadas outras ações da vitamina D, dentre elas está a imunomodulação. (GALVÃO, et. al. 2013).

2.3 NÍVEIS DE VITAMINA D NO ORGANISMO

Os níveis de vitamina D são medidos através da 25-hidroxivitamina D, que apesar de não ser a forma ativa da vitamina, representa em maior quantidade a sua forma circulante e tem meia vida de aproximadamente duas semanas. A Sociedade

Americana de Endocrinologia recomenda que se considere como níveis ideais de 25-hidroxivitamina D os valores de 40 a 60ng/dL e que concentrações de até 100ng/dL são seguras. Concentrações menores ou iguais a 20ng/dL são consideradas deficientes e entre 21 a 29ng/dL são insuficientes. (GALVÃO, et. al. 2013)

2.4 VITAMINA D NO SISTEMA IMUNE

Além de atuar na homeostase do cálcio, a vitamina D também vem sendo estudada como imunomoduladora sobre as células do sistema imune, principalmente nos linfócitos T e nas citocinas. Estudos têm relacionado a deficiência da vitamina com a presença de várias doenças autoimunes, dentre as mais conhecidas o Diabetes Mellitus Insulino-dependente (DMID), Artrite Reumatoide (AR), Esclerose Múltipla (EM), Doença Inflamatória Intestinal (DII) e Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) (DANTAS et. al. 2010).

Dentre as principais funções da vitamina D no sistema imunológico, estão a regulação da diferenciação e ativação dos linfócitos CD4; inibição in vitro da diferenciação de monócitos em células dendríticas; estimulação de células T e NK in vivo e in vitro; aumento do número e função das células T reguladoras; diminuição da produção das citocinas interferon- γ , IL-2 e TNF- α , a partir de células Th1 e estímulo da função células Th2 helper e inibição da produção de IL-17 a partir de células Th17/20.

2.5 O USO TERAPÊUTICO DA VITAMINA D NO TRATAMENTO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Existem muitos estudos sobre o uso da vitamina D no tratamento da Esclerose Múltipla. Alguns deles demonstraram que a vitamina D pode também contribuir para a prevenção das doenças autoimunes. Outra questão observada nos estudos é que os pacientes com doenças autoimunes geralmente apresentam hipovitaminose D (baixos níveis da vitamina D no organismo). Hoje, os tratamentos clássicos da EM utilizam imunossupressores, anti-inflamatórios e

imunomoduladores, que minimizam a destruição na bainha de mielina pelo sistema imunológico, melhorando assim a qualidade de vida dos pacientes, reduzindo as incapacidades geradas pela progressão da doença (ABEM, 2016).

3 METODOLOGIA

Este estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura embasada em estudos científicos em meio eletrônico a partir da base de dados ABEM (Associação Brasileira de Esclerose Múltipla), UNILUS, Scielo (português, inglês e espanhol), PubMed (inglês), Revista Multidisciplinar em Saúde, Faculdade Ciências da Vida, UNICEUB, UFMG e Revista UFG. Foram utilizadas literaturas publicadas entre os anos de 2012 e 2023. A estratégia de busca se utilizou das palavras chaves: vitamina D, Esclerose Múltipla, hipovitaminose D e a Esclerose Múltipla, a vitamina D no tratamento da Esclerose Múltipla. Foram critérios de inclusão: artigos publicados de forma online na língua portuguesa, inglesa e espanhola, estudos realizados em seres humanos, estudos evidenciando o uso da vitamina D no tratamento terapêutico da Esclerose Múltipla. Foram critérios de exclusão: estudos sem acesso ao texto completo e estudos cujo acesso é pago.

4 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

Por aproximadamente 15 anos, pacientes com doenças autoimunes, principalmente Esclerose Múltipla, têm sido tratados com sucesso usando um protocolo de altas doses de vitamina D, “protocolo de Coimbra”, que foi desenvolvido pelo Dr. Cícero Galli Coimbra em São Paulo, Brasil (LEMKE, 2021). A vitamina D desempenha um papel central no mecanismo de regulação e controle do sistema imunológico, pois atua como imunoreguladora hormonal, suprindo a resposta inflamatória Th17, mediada por células que levam a autoimunidade. O protocolo se trata de um tratamento sem efeitos colaterais e não oferece nenhum risco para o paciente, desde que se cumpra duas regras inegociáveis: dieta com restrição de cálcio e ingestão de 2,5L de água por dia. (TROFINO, 2023).

Estudos realizados na Noruega, compararam parâmetros de densidade mineral óssea, repetição de surtos, aumento da doença e função motora em 70

pacientes com Esclerose Múltipla. 35 deles usaram 20.000 UI de vitamina D semanais e 500mg/dia de cálcio, já o outro grupo utilizou apenas o cálcio. Os grupos utilizaram os suplementos por 2 anos e não se observou diferenças entre os grupos em questão de melhora na capacidade funcional e surtos (BRUM, 2014).

Outro estudo desenvolvido na Finlândia, com 66 pacientes com EMRR (Esclero Múltipla Remitente Recorrente), comparou 2 grupos, 34 pacientes utilizaram 20.000 UI semanais de vitamina D mais o imunomodulador betainterferona 1B, e o outro grupo de 32 participantes utilizaram exclusivamente a betainterferona 1B. No final do estudo não houve diferença no padrão clínico dos pacientes, mas houve redução significativa das lesões captantes de gadolínio no grupo que utilizou a vitamina D associada ao imunomodulador. (BRUM, 2014).

Em um estudo de coorte, feito com enfermeiras, o primeiro denominado *Nurse's Health Study (NHS)*, com 92.253 mulheres, entre 1980 e 2000 e o segundo *Nurses Health Study II (NHS II)*, com 95.310 mulheres, constatou-se que a ingestão da vitamina D em forma de suplemento, diminuiu em 40% o risco de desenvolver a Esclerose Múltipla. Como a suplementação foi com multivitamínicos, não foi possível ter certeza de que o resultado se deu pelo uso da vitamina D ou de outro nutriente (Silva, 2019).

Outro estudo realizado com 7 milhões de militares, foi concluído que níveis séricos de vitamina D, estava associado a um risco menor de desenvolver a doença e que a cada 50 nmol/L de aumento da vitamina o risco de desenvolver EM, diminui em cerca de 41% (Silva, 2019).

Foi realizado um ensaio randomizado em um estudo denominado *Betaferon/Betaseron in Newly Emerging Multiple Sclerosis For initial Treatment*. O estudo foi feito para avaliar o impacto do tratamento precoce vs tardio com betainterferona 1B. As concentrações de 25-hidroxivitamina D foram medidas no início do estudo e com 6, 12 e 24 meses. Os pacientes foram acompanhados por 5 anos tanto clinicamente como por ressonância magnética e o resultado foi de que níveis mais altos de vitamina D previram atividades reduzidas e taxa de progressão mais lenta da EM. Um acréscimo de 50 nmol/L (20 ng/mL) nos níveis séricos no primeiro ano, previu uma diminuição de 57% nas novas lesões ativas, 57% a menos de novas recidivas, 25% a menos no aumento anual do volume das lesões e 0,41% a menos na perda anual de volume cerebral (ASCHERIO, 2014).

Outro estudo, denominado *Betaferon Efficacy Yielding Outcomes of a New Dose (BEYOND)*, realizado entre os anos 2003 e 2005 e apurado entre 2013 e 2014, onde 1482 pacientes elegíveis randomizados foram acompanhados durante 2 anos, com consultas clínicas trimestrais e ressonância magnética feita no início do estudo e posteriormente anualmente. Os participantes receberam 250 µg ou 500 µg de interferon-1b com pelo menos 2 medições de 25-hidroxivitamina D obtidas com 6 meses de intervalo. Foi constatado que os pacientes que obtiveram aumento de 50,0 nmol/L nos níveis da vitamina D, obtiveram diminuição do aparecimento de novas lesões em 31% e os que aumentaram valor superior a 100,0 nmol/L nos níveis da vitamina, obtiveram um aparecimento de novas lesões ainda menor. Por fim o estudo concluiu que os pacientes com Esclero Múltipla, tratados com interferon-1b associado a suplementação da 25-hidroxivitamina D em níveis mais elevados, obtiveram menores taxas de atividade da doença (FITZGERALD, 2015).

Ainda sobre a adição da vitamina D no tratamento da EM com interferon-1b, em um estudo randomizado, duplo cego, controlado por placebo, realizado por 1 ano com 66 pacientes. No grupo dos que usaram o suplemento, houve uma média de aumento de 54 para 110 nmol/L nos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D, 84% dos pacientes atingiram o nível sérico maior que 85 nmol/L. Já no grupo placebo, o percentual que atingiu esse resultado foi de apenas 3%. Os pacientes da vitamina D apresentaram menor número de novas lesões T2 e um número significativamente menor de lesões com realce T1, diminuição no acúmulo de incapacidade e a melhora da mancha dupla cronometrada (Soilu-Hänninen, 2012).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o presente artigo, em caráter de revisão, foi possível reunir pesquisas científicas e artigos sobre o uso da vitamina D como auxiliar no tratamento da Esclerose Múltipla, a fim de colaborar com os portadores da doença, médicos, pesquisadores e até mesmo com o governo que possui gastos elevados no tratamento dos pacientes do SUS. Pôde-se concluir, com as literaturas, que os portadores de EM que participaram dos experimentos que utilizam a vitamina D como suplemento, obtiveram diminuição do aparecimento de novas lesões e lesões ativas, diminuição considerável de recidivas e surtos e melhora na capacidade funcional. Também se percebe que os portadores de doenças autoimunes

apresentam níveis baixos de vitamina D e que o uso dela pode ser usado como prevenção nos que ainda não apresentam doenças autoimunes, uma vez que não apresenta efeitos colaterais, desde que ministrada com acompanhamento médico. Por fim, ainda se faz necessário maior números de estudos, pois apesar de muitos relatos positivos de portadores da doença acerca do uso da vitamina D, não há um número grande de publicações científicas sobre o sucesso dos casos.

REFERÊNCIAS

Ascherio A, Munger KL, White R, Köchert K, Simon KC, Polman CH, Freedman MS, Hartung HP, Miller DH, Montalbán X, Edan G, Barkhof F, Pleimes D, Radü EW, Sandbrink R, Kappos L, Pohl C. **Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression.** JAMA Neurol. 2014 Mar;71(3):306-14. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.5993. PMID: 24445558; PMCID: PMC4000029.

Associação Brasileira de Esclerose Múltipla (ABEM), **Esclerose Múltipla.** Disponível em: <<http://www.abem.org.br/>>. Acesso em: 02 fev.2023.

BRUM, Doralina G.; COMINI-FROTA, Elizabeth R.; DIAS-TOSTA, Elza; VASCONCELOS, Cláudia Cristina F. **Suplementação e uso terapêutico da vitamina D nos pacientes com Esclerose Múltipla: consenso do Departamento Científico de Neuroimunologia da Academia Brasileira de Neurologia.** Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/anp/a/v3nVck83shhttps://www.scielo.br/j/anp/a/v3nVck83sh9Cg76k5NQ84xg/?format=pdf&lang=pt9Cg76k5NQ84xg/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 21 mai. 2023.

ERRANTE, Paolo Ruggero; FERRAZ, Renato Ribeiro Nogueira; RODRIGUES, Francisco Sandro Menezes. **Esclerose múltipla: tratamento farmacológico e revisão de literatura.** UNILUS Ensino e Pesquisa, v. 13, n. 30, p. 105-117, 2016.

ETEMADIFAR, Masoud; JANGHORBANI, Mohsen. **Efficacy of high-dose vitamin D3 supplementation in vitamin D deficient pregnant women with multiple sclerosis: Preliminary findings of a randomized-controlled trial.** Iranian journal of neurology, v. 14, n. 2, p. 67-73, 2015.

Fitzgerald KC, Munger KL, Köchert K, Arnason BG, Comi G, Cook S, Goodin DS, Filippi M, Hartung HP, Jeffery DR, O'Connor P, Suarez G, Sandbrink R, Kappos L, Pohl C, Ascherio A. **Association of Vitamin D Levels With Multiple Sclerosis Activity and Progression in Patients Receiving Interferon Beta-1b.** JAMA Neurol. 2015 Dec;72(12):1458-65. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.2742. PMID: 26458124.

GALVÃO, Letícia O.; GALVÃO Matheus F.; REIS Carmélia M. S.; BATISTA Carolina M. A.; CASULARI Luiz, A. **Considerações atuais sobre a vitamina D.** Disponível em: <<https://cdn.publisher.gn1.link/rbm.org.br/pdf/v50n4a08.pdf>>. Acesso em: 06 fev. 2023.

DANTAS, Andréa T.; DUARTE, Ângela Luzia, B. P.; FRAGOSO, Thiago S.; MARQUES, Cláudia D.L. **A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes.** Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbr/a/5BcvSsQGhJPXXD8Q9Pzff8H/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 04 fev. 2023.

DINIZ, Isabela M.; **Esclerose Múltipla: gastos em medicamentos do componente especializado, serviços ambulatoriais e hospitalares em uma coorte de dezesseis anos.** Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUOS-B3GH5Y/1/ppgmedicamentosassistfarmaceutica_isabelamaiadiniz_dissertacaomestrado.pdf>. Acesso em: 27 fev. 2023.

Lemke D, Klement RJ, Schweiger F, Schweiger B, Spitz J. **Resistência à vitamina D como possível causa de doenças autoimunes: uma hipótese confirmada por um protocolo terapêutico de altas doses de vitamina D.** Immunol frontal. 2021 Abr 7;12:655739. DOI: 10.3389/fimmu.2021.655739. PMID: 33897704; PMCID: PMC8058406.

NERY, Lara G., Et al. **Opções terapêuticas para o tratamento da Esclerose Múltipla.** Disponível em:<<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/26331/23683>>. Acesso em: 15 mar. 2022.

OLIVEIRA, K. J. D. J. .; NETO, J. R. T. D. V. **A INSERÇÃO DE VITAMINA D NO TRATAMENTO DE DOENÇAS AUTOIMUNES.** Revista Multidisciplinar em Saúde, [S. l.], v. 2, n. 2, p. 58, 2021. DOI: 10.51161/rem/1001. Disponível em: <<https://editoraime.com.br/revistas/index.php/rem/article/view/1001>>. Acesso em: 4 fev. 2023.

REIS, Cássio F. A.; GUIMARÃES, Fernanda P. **Percepção do Paciente com Esclerose Múltipla Acerca do Uso de Vitamina D na Terapia Clínica.** Disponível em: <<http://jornalold.faculdadecienciasdavidacom.br/index.php/RBCV/article/view/151/118>>. Acesso em: 09 fev. 2023.

SCALFARI, Antonio et al. **The natural history of multiple sclerosis, a geographically based study 10: relapses and long-term disability.** Brain, v. 133, n. 7, p. 1914-1929, 2010.

SILVA, Cristina P. **Abordagem Nutricional na Esclerose Múltipla.** Disponível em: <<https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/123053/2/360095.pdf>>. Acesso em: 25 mai. 2023.

Soilu-Hänninen M, Aivo J, Lindström BM, Elovaara I, Sumelahti ML, Färkkilä M, Tienari P, Atula S, Sarasoja T, Herrala L, Keskinarkaus I, Kruger J, Kallio T, Rocca MA, Filippi M. **A randomised, double blind, placebo controlled trial with vitamin D3 as an add on treatment to interferon β -1b in patients with multiple sclerosis.** J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012 May;83(5):565-71. doi: 10.1136/jnnp-2011-301876. Epub 2012 Feb 22. PMID: 22362918.

TAKAHASHI, Vitor T.; ROCHA, Samantha H. D. N.; TAVEIRA, João Vitor R. B.; PENA, Hugo C. **Tratamento Complementar da Esclerose Múltipla com Vitamina D.** Disponível em: <<https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/prefix/15129/1/21553954%20-%20VITOR%20TAVEIRA%20TAKAHASHI.pdf>>. Acesso em: 08 fev. 2023.

TROFINO, Felipe B. **Coimbra protocol, Stress and its influence on Autoimmune Diseases.** Disponível em: <https://www.medicalandresearch.com/assets/articles/documents/DOCUMENT_20230130151341.pdf>. Acesso em 04 jun. 2023.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS. **Jornal UFG.** Disponível em: <<https://jornal.ufg.br/n/119541-a-vida-com-esclerose-multipla>>. Acesso em: 15 mar. 2023.