



Vanessa Mendes da Silva

VITAMINA D E SUA APLICAÇÃO TERAPÊUTICA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Banca Examinadora da
Universidade Presidente Antônio Carlos,
como exigência parcial para obtenção do
título de Bacharel em Farmácia

Juiz de Fora
2020

Vanessa Mendes da Silva

VITAMINA D E SUA APLICAÇÃO TERAPÊUTICA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Banca Examinadora da
Universidade Presidente Antônio Carlos,
como exigência parcial para obtenção do
título de Bacharel em Farmácia.
Orientador: Dra. Danielle Zimmerman

VITAMINA D E SUA APLICAÇÃO TERAPÊUTICA EM PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA

VITAMIN D AND ITS THERAPEUTIC APPLICATION IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

VANESSA MENDES DA SILVA,¹ DANIELLE CRISTINA CRISTINA ZIMMERMANN
FRANCO²

Resumo

Introdução: A vitamina D desempenha um papel essencial na regulação do metabolismo e absorção de cálcio e fósforo, fundamentais para manter a saúde óssea, além de ter um papel importante na diferenciação celular e na modulação do sistema imune, sendo importante manter seus níveis adequados afim de diminuir o risco para diversas doenças, como a esclerose múltipla e ajudar manter uma estabilidade durante o curso da mesma. **Objetivo:** O objetivo do presente estudo foi explicar os mecanismos imunológicos envolvidos nos benefícios da vitamina D na prevenção e tratamento da esclerose múltipla. **Métodos:** Estudo de revisão integrativa conduzida durante o período de julho a setembro de 2020, na base de dados Medline, utilizando os descritores “Vitamina D” e “Esclerose Múltipla”. **Resultados:** Foram incluídos na presente revisão um total de dezesseis estudos, dos quais dez concordavam que a suplementação com vitamina D é importante no tratamento da esclerose múltipla e seis acreditam que essa suplementação não tem relevância significativa. **Conclusão:** A vitamina D é elemento com amplo espectro de atuação no organismo humano, sendo importante vários ensaios clínicos para melhor compreensão de sua influência na fisiopatologia das doenças autoimunes, sendo importante ser explorada com maior afinco.

Descritores: Vitamina D. hipovitaminose. Esclerose Múltipla.

¹Acadêmica do curso de Farmácia da Universidade Presidente Antônio Carlos – UNIPAC – Juiz de Fora – MG

²Professora do curso de Farmácia da Universidade Presidente Antônio Carlos – UNIPAC, doutorado.

Abstract

Introduction: Vitamin D plays an essential role in regulating the metabolism and absorption of calcium and phosphorus, which are fundamental to maintain bone health, besides having an important role in cell differentiation and modulation of the immune system, and it is important to maintain its adequate levels in order to reduce the risk for various diseases, such as multiple sclerosis and help maintain stability during the course of it. **Objective:** The aim of this study was to explain the immunological mechanisms involved in the benefits of vitamin D in the prevention and treatment of multiple sclerosis. **Methods:** A integrative review was elaborated from July to September 2020 from studies published on Medline. It was selected as descriptors "Vitamin D" and "Multiple Sclerosis". **Results:** A total of 16 studies were included in this review, of which 10 agreed that vitamin D supplementation is important in the treatment of multiple sclerosis and six believe that this supplementation has no significant relevance. **Conclusion:** A total of 16 studies were included in this review, of which ten agreed that vitamin D supplementation is important in the treatment of multiple sclerosis and six believe that this supplementation has no significant relevance.

Keywords: vitamin D. hypovitaminosis. multiple diseases

INTRODUÇÃO

A vitamina D, como é conhecida popularmente, é um hormônio esteroide que desempenha um papel essencial e de extrema importância na absorção de minerais como cálcio e fósforo e no metabolismo ósseo.¹ Esse hormônio-vitamina pode ser adquirido pela ingestão de alimentos, suplementação e exposição solar, sendo esta última via considerada a mais eficaz pelo ponto de vista absorptivo e de manutenção das reservas fisiológicas.²

A vitamina D ou colecalciferol pode ser encontrada na forma de ergocalciferol (vitamina D2), produzido pelas plantas; e colecalciferol (vitamina D3), produzido pela fotoprodução na pele humana ou pela ingestão de alguns alimentos que apresentam e suplementação². Esse hormônio encontra-se deficiente em grande parte da população, independente da etnia, idade ou localização no globo. No Brasil o nível de vitamina D é baixo em cerca de 60% dos adolescentes, 58% dos adultos jovens e 83% dos idosos, com taxas mais altas entre indivíduos com idades mais avançadas.³

De acordo com a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial, população saudável até os 60 anos de idade deve apresentar níveis séricos de vitamina D acima de 20ng/ml. Já os grupos de risco (idosos, grávidas, lactantes, pacientes com raquitismo, osteoporose, com histórico de quedas e fraturas, causas secundárias de osteoporose, hiperparatireoidismo, doenças inflamatórias, autoimunes, doença renal crônica e síndromes de má absorção clínica ou pós-cirurgia devem apresentar valores entre 30 e 60 ng/ml. Níveis séricos acima de 100ng/ml podem apresentar risco de toxicidade e hipercalemia.⁴

Além da ação no tecido ósseo, os receptores de vitamina D (VDR) são encontrados em outros órgãos e tecidos, sugerindo que este hormônio tenha um papel importante na diferenciação celular, na inibição do crescimento celular e na modulação do sistema imune. Quando as células do sistema imunológico entram em contato com a vitamina D, existe uma diminuição da capacidade inflamatória, assim, podendo ter uma relação da hipovitaminose com doenças autoimunes como, diabetes melito insulino-dependente, artrite reumatóide, doenças inflamatórias intestinais, lúpus eritematoso sistêmico e esclerose múltipla.⁵

Sendo uma doença inflamatória, autoimune, crônica e degenerativa, a Esclerose Múltipla afeta o sistema nervoso central, ocasionando uma diminuição da capacidade física e intelectual dependendo do seu grau de severidade. É caracterizada pela destruição da bainha de mielina do trato nervoso (desmielinização), sendo mais comum em adultos jovens de 20 a 40 anos e mais frequente no sexo feminino. A esclerose múltipla é uma doença sem cura, mas com o tratamento correto pode ficar controlada por anos. Sua prevalência é maior nos países do hemisfério norte, particularmente na população de origem caucasiana. Considerando que o clima no hemisfério norte é predominantemente temperado e com períodos de pouca radiação solar, explica-se a prevalência relativamente alta de hipovitaminose D e consequentemente o maior índice de pessoas com esclerose múltipla.³

O objetivo do presente estudo foi explicar os mecanismos imunológicos envolvidos nos benefícios da vitamina D na prevenção e tratamento da esclerose múltipla.

MÉTODOS

Estudo de revisão integrativa da literatura, baseado na elaboração do questionamento de acordo com a estratégia PICO: “Comparative study of vitamin d level in coastal residents and a city of mineira zone”. A revisão foi conduzida conforme as recomendações propostas pela diretriz Preferred Reporting Items for Systematic Reviews (PRISMA).⁶

O levantamento bibliográfico foi realizado durante o período de julho a setembro de 2020, na base de dados Publisher Medline (National Library of Medicine e National Institutes of Health). Foram selecionados apenas estudos originais, sendo eles ensaios clínicos controlados e randomizados (ECCR), e também revisões sistemáticas com ou sem meta-análise.

Para determinar a estratégia de busca foram utilizados descritores identificados no Medical Subject Headings (Mesh), disponível em U.S. National Library of Medicine (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>) os quais foram combinados através do operador booleano AND: ("Vitamine D"[Mesh]) AND "Multiple sclerosis"[Mesh].

Como critérios de inclusão foram empregadas as seguintes avaliações: a) artigos originais com delineamento do tipo ECCR; b) publicados no idioma inglês; c) publicação realizada nos últimos cinco anos; d) abordagem do tratamento: “Vitamina

D e sua aplicação terapêutica na esclerose múltipla”. Como critérios de exclusão serão estabelecidos: a) publicados somente na forma de resumo; b) não realizados com humanos; c) utilização de terapias associadas que não garantissem a observação do efeito da vitamina D; d) com intervenções pouco claras ou mal descritas/inadequadas.

A seleção dos artigos consistiu em leitura do título, leitura do resumo e leitura dos artigos completos. Após a leitura dos títulos e resumos, executou-se a fase de leitura dos textos na íntegra, avaliando-se se atendiam aos critérios de inclusão propostos. Para se enquadrar na temática da terapêutica da vitamina D em pacientes com esclerose múltipla, o conceito usado como base desta terapia foi o proposto por Mattos et al.¹ que considerou que os níveis de vitamina D considerados suficientes são acima de 20ng/mL, insuficientes ≤ 20 ng/mL, sendo que pacientes considerados como grupo de risco, devem apresentar valores de vitamina D entre 30 e 60 ng/ml.

RESULTADOS

A busca pelos estudos reportou um total de 207 artigos que, ao serem filtrados pela disponibilidade do texto, foram reduzidos para 205; pelo filtro delineamento do tipo ECCR, para 17 estudos, sendo esses publicados a partir de 2015. Após leitura e seleção dos mesmos, três foram excluídos por não condizer a temática aqui discutida, restando 14 para inclusão na presente revisão (Quadro1).

Quadro 1: Síntese dos estudos selecionados relacionando a suplementação com Vitamina D (VD) e efeitos nos pacientes com Esclerose Múltipla (EM).colocar em paisagem

Identificação do estudo	Dose de VD e tempo de tratamento	Principais resultados	Eficaz na EM?
Camu et al. ¹³	100.000 UI de VD3/semana 96 semanas	Grupo tratado apresentou menor taxa de relapsos anuais, menor número de novas lesões e redução na velocidade na progressão do dano causado pela EM. Sem efeitos colaterais consideráveis.	Sim
Smolders et al. ⁷	14.000 UI de VD3/dia 48 semanas	A suplementação com VD não alterou os níveis séricos de marcadores que indicavam degeneração neuronal (NFI) entre os diferentes grupos.	Não
Hupperts et al. ⁸	14.000 UI de VD3/dia 48 semanas	Não houve diferença no escore de atividade da doença (NEDA-3), mas foram percebidos melhores resultados na ressonância magnética para lesões ativas no grupo tratado com VD.	Possível

Holmoy et al. ¹⁰	20.000 UI de VD3/semana 96 semanas	A suplementação com VD não alterou os níveis séricos de marcadores que indicavam degeneração neuronal (NFI) entre os diferentes grupos.	Não
Rolf et al. ⁹	4.000 UI de VD3/dia 16 semanas	Nenhum efeito constatado pelo uso do suplemento de VD3. Observação para uma diminuição da concentração de TNF- α nos sobrenadantes de cultura.	Não
Kouchaki et al. ¹¹	50.000 UI de VD3/quinzena 12 semanas	Pacientes do grupo que recebeu VD demonstraram uma melhora significativa na Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke (EDDS) em comparação com o placebo.	Sim
Rolf et al. ¹²	14.000 UI de VD3/dia 16 semanas 48 semanas	A expressão de células T regulatórias e os níveis circulantes solúveis em CD25 diminuíram significativamente no grupo placebo, mas não no grupo que recebeu VD3.	Sim.
Rolf et al. ¹⁴	14000 UI de VD3/dia 48 semanas	Não houve diminuição significativa na depressão no grupo tratado com VD3.	Não
Holmoy et al. ¹⁵	20.000UI de VD3/semana 96 semanas	A suplementação com VD não alterou a densidade de massa óssea em pacientes com EM	Não
Muris et al. ¹⁶	7000 UI/dia por 4 semanas e depois 14000 UI/dia de VD3 até a 48 ^a semana. 48 semanas	Secreção de citocinas pelas células T (IL-5) maior no grupo placebo	Sim
Ashtari et al. ¹⁷	50.000 UI de VD3 a cada 5 dias 12 semanas	Grupo que recebeu VD3 apresentou benefícios na avaliação da saúde mental.	Sim

Fitzgerald et al. ²⁰	Sem suplementação. Foi realizada a dosagem para acompanhamento dos níveis de 25(OH)VD em pacientes com EM 48 semanas	Níveis mais elevados de VD estiveram compatíveis com o surgimento de menor número de lesões. A melhoria em outros parâmetros apresentou difícil confirmação.	Possível
Rosjo et al. ²¹	20.000 UI de VD3/semana 96 semanas	Sem diferença significativa entre os marcadores de inflamação do grupo tratado com VD3.	Não
Sotirchos et al. ¹⁹	10.400 UI ou 800 UI de VD3/dia 24 semanas	A suplementação demonstrou segurança e eficácia para produção de efeitos imunomoduladores.	Sim

DISCUSSÃO

A vitamina D desempenha um papel importante na regulação da imunidade através de células do sistema imunológico que apresenta receptores da vitamina D3 (RVD) e apresentam uma enzima ativadora de vitamina D3, a 1 α -hidroxilase que por sua vez, é produzida nos rins e estimulada pelo hormônio da paratireoide (PTH), aumentando a síntese renal de calcitriol, forma ativa da vitamina D. Baixos níveis de vitamina D3 levam a um aumento compensatório de PTH, e redução do processo de ativação da vitamina D.⁵

Já foi visto que níveis baixos e insuficientes desta vitamina-hormônio têm relação com o surgimento e agravamento de doenças autoimunes, pois a vitamina D3 possui propriedades imunorreguladoras. Quando as células do sistema imunológico entram em contato com a mesma, diminuem a capacidade inflamatória e, por isso, manter níveis satisfatórios de VD é uma hipótese já comprovada em parte a respeito de ter um efeito positivo no tratamento de doenças autoimunes, incluindo a esclerose múltipla.⁵

Como apresentado nesta revisão, os resultados apresentados em 8 dos 14 estudos, confirmam que a suplementação com vitamina D3 em pacientes com EM pode ter um efeito positivo. Os estudos de Hpperts et al. (2019)⁸, Muris et al. (2016)¹⁶, Fitzgerald et al. (2015)²⁰, Camu et al. (2019)¹³ e Kouchaki et al. (2018)¹¹, mostraram que pacientes tratados com interferon β -1a e ácido graxo ω -3 respectivamente juntamente com suplementação de vitamina D3, tiveram possíveis efeitos protetores no desenvolvimento de novas lesões da doença. Além disso, essa suplementação contribuiu para a manutenção da homeostase imunológica, evitando maiores distúrbios do compartimento das células T no início da doença, resultando em uma redução das incapacidades ocorridas durante a evolução da EM ao longo do tempo. Foi constatado ainda, uma melhora em alguns parâmetros metabólicos do paciente.

No entanto, percebeu-se que em outros estudos, como o de Rolf et al. (2017)¹², que os efeitos dos suplementos de vitamina D3 realizado por 48 semanas, não apresentou uma diminuição na expressão de CD25 por células T CD4⁺ em pacientes com EM, os autores concluíram que não houve diferença significativa na expressão da cadeia alfa do receptor de Interleucina 2 (IL2RA) entre o grupo com suplementação de vitamina D (n=30) e o grupo placebo (n=26). Entretanto, especulam que a vitamina D3 pode promover a manutenção da homeostase imunológica relacionada ao CD25

na EM.

A melhora na qualidade de vida de pacientes com EM foi um dos pontos analisados nos estudos incluídos nesta revisão, tema este discutido por Rolf et al. (2017)¹⁴ e Ashtari et al. (2016)¹⁷. A depressão é muito comum em pacientes com EM, e tanto a depressão quanto a citada doença autoimune têm sido associados a um baixo nível de vitamina D3. Rolf et al. (2017)¹⁴ avaliaram sintomas e biomarcadores de depressão com a suplementação de VD nos indivíduos com EM, não sendo percebida diferença entre os grupos tratamento e placebo e nem redução nos balanços de citocinas pró e antiinflamatórias secretada por leucócitos e LT CD8. Já os estudos de Ashtari et al (2016), abordaram a atividade da vitamina D3 na saúde mental dos pacientes com EM, relatando que o grupo tratado com a vitamina teve uma diferença significativa no quesito saúde mental em relação ao grupo de placebo.¹⁷

Outros estudos, como os de Sotirchos et al. (2015)¹⁹ e Rosjo et al. (2015)²¹, observamos diferenças nos resultados, onde os estudos de Sotirchos et al. demonstrou bons resultados no grupo tratado com VD no que diz respeito à proporção de células T CD4⁺, IL-17, células T CD4⁺ CD161 e de células T CD4⁺ efectoras de memórias: linfócitos e citocinas que participam da patogênese de doenças inflamatórias autoimunes.¹⁹ Já os estudos de Rosjo et al. 2015, não foi observado diferença significativa entre os marcadores de inflamação do grupo tratado com VD3.

No entanto, quatro estudos aqui apresentados demonstraram resultados totalmente ineficazes para tratamento de EM com suplementação de VD, como aqueles elaborados por Smolders et al. (2019)⁷ e Holmoy et al. (2018)¹⁰ que demonstraram ineficácia da VD na diminuição dos níveis de NFL, um biomarcador de lesão neuroaxonal. Em outro estudo, Holmoy et al. (2017)¹⁵ também não constatarem efeito na formação óssea de pacientes com EM tratados com VD, concluindo-se há uma falta de efeito nessa suplementação em altas doses da vitamina, sugerindo-se que tal suplementação não previne a perda óssea em pessoas com EM que não estejam em estado de hipovitaminose ou insuficiência vitamínica. Neste mesmo sentido, Rolf et al. (2018)⁹ relataram que nenhum efeito da suplementação com vitamina D3 foi encontrado, exceto para uma concentração diminuída de TNF- α em pacientes com EM.

CONCLUSÃO

A vitamina D é elemento com amplo espectro de atuação no organismo humano, sendo importante vários ensaios clínicos para melhor compreensão de sua influência na fisiopatologia das doenças autoimunes, definindo uma dose padrão de suplementação e o tempo necessário dessa suplementação, sendo importante ser explorada na clínica com maior afinco.

No presente trabalho de revisão, a maior parte dos artigos encontrados descreveram que a vitamina D desponta com um papel importante no tratamento da EM, atuando na diminuição do aparecimento de novas lesões por reduzir o processo inflamatório, além de atuar na melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- 1- Mattos JC, Franco DCZ, Reis LB. Comparative study of vitamin d level in coastal residents and a city of mineira zone [Trabalho de Conclusão de Curso]. Juiz de Fora: Universidade Presidente Antônio Carlos – UNIPAC; 2019
- 2- Rodrigues Filho CD. Fator imunomodulador da vitamina d, com ênfase na prevenção da esclerose múltipla zone [Trabalho de Conclusão de Curso]. Brasília: Centro Universitário de Brasília – UNICEU; 2018 [citado em 2020 Mai 9]. Disponível em: <https://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/235/12637/1/21500516.pdf>
- 3- Espolador GF, Nishiyama SAB. Uso da vitamina d como tratamento complementar de pacientes com esclerose múltipla. Rev Uningá [periódico na internet].2016 [citado em 2020 Mai 9]; 47(2) [cerca de 6p.]. Disponível em: <http://34.233.57.254/index.php/uninga/article/view/1276/897>
- 4- Bronzeado RPF, Tavares RL. Insuficiência de vitamina d no desenvolvimento da obesidade. Rev Diálogos em Saúde [periódico na internet].2019 [citado em 2020 Mai 9]; 2(1) [cerca de 17p.]. Disponível em: <http://periodicos.iesp.edu.br/index.php/dialogosemsaude/article/view/263>
- 5- Almeida AM, Correard MFP, Coutinho VF, Ferraz RRN. Tratamento complementar da esclerose múltipla com uso de vitamina d: RELATO DE CASO. Revista Unilus Ensino e Pesquisa [periódico na internet].2017 [citado em 2020 mai 9]; 14(36) [cerca de 5p.]. Disponível em: <http://revista.lusiada.br/index.php/ruep/article/view/893>
6. Joanna Briggs Institute. Reviewers' Manual-Methodology for JBI Mixed Methods Systematic Reviews. Adelaide: JBI, 2014 [citado em 2020 Mai 9]. Disponível em: http://joannabriggs.org/assets/docs/sumari/ReviewersManual_Mixed-Methodseview-Methods-2014-ch1.pdf
7. Smolders J, Mimpfen M, Oechtering J, Damoiseaux J, Ouweland JVD, Hupperts R, Kuhle J. Vitamin D3 supplementation and neurofilament light chain in multiple

sclerosis. Revista Acta Neurol Scand. [periódico na internet].2019 [citado em 2020 Set 12]; 2(77) [cerca de 3p.]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31657006/>

8. Hopperts R, Smolders J, Vieth R, Holmoy T, Marhardt K, Schlupe M, Killestein J, Barkhof F, Beelke M, Grimald LME, Group SS. Randomized trial of daily high-dose vitamin D3 in patients with RRMS receiving subcutaneous interferon β -1^a.Revista American Academy of Neurology. [periódico na internet].2019 [citado em 2020 Set 12]; 93(20) [cerca de 10p.]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31594857/>

9. Rolf L, Smolderes J, Ouweland JVD, Hupperts R, Damoiseaux J. Correlation of different cellular assays to analyze T cell-related cytokine profiles in vitamin D3-supplemented patients with multiple sclerosis. Revista Molecular Immunology. [periódico na internet].2018 [citado em 2020 Set 12]; 93(20) [cerca de 10p.]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30550982/>

10. Holmoy T, Rosjo E, Zetterberg H, Blennow K, Lindstrom JC, Steffensen LH, Kampman MT. Vitamin D supplementation and neurofilament light chain in multiple sclerosis. Revista Acta Neurol Scand. [periódico na internet].2018 [citado em 2020 Set 12]; 139(2) [cerca de 4p.]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30317548/z>

11. Kouchaki E, Afarini M, Abolhassani J, Bahmani NMF, Masoud AS, Asemi Z. High-dose ω -3 Fatty Acid Plus Vitamin D3 Supplementation Affects Clinical Symptoms and Metabolic Status of Patients with Multiple Sclerosis: A Randomized Controlled Clinical Trial. Revista American Society for Nutrition (ASN). [periódico na internet]. 2018 [citado em 2020 set 12]; 148(8) [cerca de 6p.]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29982544/>

12. Rolf L, Muris AH, Theunissen R, Hupperts R, Damoiseaux J, Smolders J. Vitamin D3 supplementation and the IL-2/IL-2R pathway in multiple sclerosis: Attenuation of progressive disturbances? Journal of Neuroimmunology. [periódico na internet]. 2017 [citado em 2020 set 12]; 314(17) [cerca de 7p.]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29153546/>

13. Camu W, Leher P, Deselligny CP, Hauteceur P, Besserve A, Deleglise ASJ, Payet M, Thouvenot E, Souberbielle JC. Cholecalciferol in relapsing-remitting MS: A randomized clinical trial (CHOLINE). Revista American Academy of Neurology. [periódico na internet]. 2019 [citado em 2020 set 12]; 6(8) [cerca de 8p.]. Disponível em: <https://nn.neurology.org/content/6/5/e597>

14. Rolf L, Muris AH, Bol Y, Damoiseaux J, Smolders J, Hupperts R. Vitamin D3 supplementation in multiple sclerosis: Symptoms and biomarkers of depression. Journal of the Neurological Sciences. [periódico na internet]. 2017 [citado em 2020 set 12]; 378 [cerca de 5p.]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28566173/>

15. Holmoy T, Lindstrom JC, Eriksen EF, Steffensen LH, Kampman MT. High dose vitamin D supplementation does not affect biochemical bone markers in multiple

sclerosis – a randomized controlled trial. *Revista BMC Neurology*. [periódico na internet]. 2017 [citado em 2020 set 12]; 17(1) [cerca de 6p.]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28376767/>

16. Muris AH, Smolders J, Rolf L, Thewissen T, Hupperts R, Damoiseaux J, Group SS. Immune regulatory effects of high dose vitamin D3 supplementation in a randomized controlled trial in relapsing remitting multiple sclerosis patients receiving IFN β ; the SOLARIUM study. *Journal of Neuroimmunology*. [periódico na internet]. 2016 [citado em 2020 set 12]; 300 [cerca de 42p.]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27806875/>

17. Ashtari F, Toghianifar N, Esfahani SHZ, Mansourian M. High dose Vitamin D intake and quality of life in relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Jornal Neurological Research*. [periódico na internet]. 2016 [citado em 2020 set 12]; 38(10) [cerca de 5p.]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27597724/>

18. Wergeland S, Myhr KM, Loken-Amsrur KI, Beiske AG, Bjerve KS, Hovdal H, Midgard R, Kvistad SS, Holmoy T, Riise T, Torkildsen O. Vitamin D, HLA-DRB1 and Epstein–Barr virus antibody levels in a prospective cohort of multiple sclerosis patients. *Jornal European Journal of Neurology*. [periódico na internet]. 2016 [citado em 2020 set 12]; 23(6) [cerca de 6p.]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26998820/>

19. Sotirchos ES, Bhargava P, Eckstein C, Haren KV, Baynes M, Natranos A, Gocke A, Steinman L, Mowry EM, Calabresi PA. *Revista American Society for Nutrition (ASN)*. [periódico na internet]. 2015 [citado em 2020 set 12]; 86(4) [cerca de 10p.]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26718578/>

20. Fitzgerald KC, Munger KL, Köchert K, Arnason BGW, Comi G, Cook S, Goodin DS, Fillippi M, Hartung HP, Jeffery DR, Connor PO, 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. *Revista Jama Neurology*. [periódico na internet]. 2015 [citado em 2020 set 12]; 72(12) [cerca de 8p.]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26458124/>

21. Rosjo E, Steffensen LH, Jorgensen L, Lindstrom JC, Benth JS, Michelsen AE, Aukrust P, Ueland T, Kampman MT, Torkildsen O, Holmoy T. Vitamin D supplementation and systemic inflammation in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Jornal European Journal of Neurology*. [periódico na internet]. 2015 [citado em 2020 set 12]; 262(12) [cerca de 10p.]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26429571/>

CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE ANTONIO CARLOS - UNIPAC

Av. Juiz de Fora, 1100 – Granjas Bethânia-CEP 36048-000

Juiz de Fora – Minas Gerais

Faculdade de Ciências da Saúde

CURSO DE FARMÁCIA

**TERMO DE ACEITE DE ORIENTAÇÃO DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO
- FARMÁCIA**

FICHA DE APROVEITAMENTO DO ALUNO

PREENCHIMENTO EXCLUSIVO DO ORIENTADOR

ALUNO: Vanessa Mendes da Silva

TEMA DO TCC: Vitamina D e sua Aplicação Terapêutica na Esclerose Múltipla

NOME DO ORIENTADOR: Dra. Danielle Zimmerman

ASSINATURA DO ORIENTADOR: _____

JUIZ DE FORA ____/____/____

CARO PROFESSOR / ORIENTADOR,

UTILIZE DO ESPAÇO A SEGUIR PARA REGISTRAR, RESUMIDAMENTE, OS PROBLEMAS E PROGRESSOS APRESENTADOS PELO ALUNO NO DECORRER DOS ENCONTROS DE ORIENTAÇÃO E, POR FAVOR, NA MEDIDA DO POSSÍVEL COLOQUE POR DATA.

___/___/___:

ASSINATURA: _____

___/___/___:

ASSINATURA: _____

___/___/___:

ASSINATURA: _____

___/___/___:

ASSINATURA: _____

___/___/___:

ASSINATURA: _____

____/____/____:

ASSINATURA: _____

O ALUNO _____ ESTÁ APTO A DEFENDER SEU
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO NA DATA JÁ ESTABELECIDADA, E CORRESPONDE AO
EXIGIDO NA DISCIPLINA (TCC). CIENTE DESTA DECLARAÇÃO:

PROF. (A): _____

JUIZ DE FORA ____/____/____