

CENTRO UNIVERSITÁRIO UNA DE BOM DESPACHO

ALINY KELE DE OLIVEIRA

GLEISSON DE JESUS OLIVEIRA

JOYCE CARVALHO DA SILVA

LUAN CARLOS MIRANDA DO BOMFIM

ROSILENE APARECIDA DELFINO DOS SANTOS

VILSÂNIA MENDES DA SILVA

**VITAMINA D: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE O SEU MECANISMO DE
AÇÃO E EFETIVIDADE**

BOM DESPACHO, 2021

**ALINY KELE DE OLIVEIRA
GLEISSON DE JESUS OLIVEIRA
JOYCE CARVALHO DA SILVA
LUAN CARLOS MIRANDA DO BOMFIM
ROSILENE APARECIDA DELFINO DOS SANTOS
VILSÂNIA MENDES DA SILVA**

**VITAMINA D: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE O SEU MECANISMO DE
AÇÃO E EFETIVIDADE**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de graduação em Farmácia, do Centro Universitário UNA de Bom Despacho como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel.

Orientador: Prof. Alexandre Fernando da Silva

BOM DESPACHO

2021

RESUMO

A vitamina D é um hormônio esteroide que atua na regulação do metabolismo ósseo. Ela pode ser produzida de forma endógena, ser obtida pela ingestão de alimentos específicos e/ou por suplementação. Sendo a dieta e a exposição solar os principais mecanismos que regulam a sua disponibilidade. Neste contexto, a vitamina D em homeostase é muito importante e necessária, principalmente para melhorar a qualidade de vida e auxiliar os processos metabólicos. Assim, o presente texto tem por objetivo apresentar revisão de literatura para acompanhar novos dados científicos relacionando o mecanismo de ação da vitamina e sua efetividade, através de levantamento de dados relativo ao tema abordado, a fim de embasar a discussão. Foram utilizadas as bases de dados PubMed, SciELO, BVS e Google Scholar para a pesquisa de artigos relevantes sobre o tema. Portanto, esta revisão da literatura sobre a vitamina D trouxe a importância dessa molécula e de seus metabólitos, não apenas no intestino e no osso, mas em uma ampla variedade de outros tecidos, incluindo o cérebro, coração, estômago, pâncreas, linfócitos T e B ativados, pele e gônadas.

Palavras-chave: hidroxivitamina D, exposição solar, dieta, hipovitaminose e metabolismo.

ABSTRACT

Vitamin D is a steroid hormone that acts in the regulation of bone metabolism. It can be produced endogenously, obtained by ingesting specific foods and by supplementation. Diet and sun exposure are the main mechanisms that regulate its availability. In this context, vitamin D in homeostasis is very important and necessary, mainly to improve the quality of life and help metabolic processes. Thus, this text aims to present a literature review to monitor new scientific data relating the vitamin's mechanism of action and its effectiveness in the types of absorption and ingestion, through data collection on the topic addressed, in order to support the discussion. The PubMed, SciELO, BVS and Google Scholar databases were used to search for relevant articles about the subject. Therefore, this review of the literature on vitamin D highlighted the importance of this molecule and its metabolites, not just in the intestine and bone, but in a wide variety of other tissues, including the brain, heart, stomach, pancreas, activated T and B lymphocytes, skin and gonads.

Keywords: hydroxyvitamin D, sun exposure, diet, hypovitaminosis and metabolism.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Características estruturais da vitamina D	10
Figura 2. Fluxograma das etapas de ativação da vitamina D	11
Figura 3. Via fotoquímica ocorrendo na pele que descreve a produção de vitamina D3	Error!
Bookmark not defined.	

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Alimentos ricos em vitamina D	10
Tabela 2. Distribuição epidemiológica da hipovitaminose D em diversos países do mundo .	19
Tabela 3. Doses de manutenção diárias de vitamina D recomendadas para população geral e para população de risco para deficiência	23

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
2. METODOLOGIA	9
3. RESULTADOS.....	9
3.1 MECANISMO DE AÇÃO DA VITAMINA D POR MEIO DE DIETA.....	9
3.2 MECANISMO DE AÇÃO DA VITAMINA D POR MEIO DE EXPOSIÇÃO SOLAR 13	
3.3 METABOLISMO DA VITAMINA D	14
3.4 ATUAÇÃO DA VITAMINA D NO SISTEMA IMUNE	16
3.5 ATUAÇÃO DA VITAMINA D NO CICLO CELULAR E NEOPLASIAS.....	16
3.6 ATUAÇÃO DA VITAMINA D NA GESTAÇÃO	17
3.7 ATUAÇÕES DA VITAMINA D EM OUTROS SISTEMAS.....	17
3.8 EFETIVIDADE E BENEFÍCIOS DA DIETA E EXPOSIÇÃO SOLAR PARA A MANUTENÇÃO DA VITAMINA D.....	18
4. DISCUSSÕES	24
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	25

1. INTRODUÇÃO

A dihidroxivitamina D é um hormônio esteroide cuja principal função é a regulação do metabolismo ósseo. É produzida de forma endógena nos tecidos cutâneos após a exposição solar, bem como obtida pela ingestão de alimentos específicos como peixes e cogumelos ou por suplementação (COSTA et al, 2017). O seu papel na regulação do metabolismo fosfocálcico assegura entre outras funções, a mineralização óssea normal. No entanto, evidências recentes, correlacionam níveis insuficientes de vitamina D com um risco aumentado do desenvolvimento de outras patologias não ósseas, tais como: raquitismo, doenças cardiovasculares, hipertensão, neoplasias, diabetes, esclerose múltipla, demência, artrite reumatoide e doenças infecciosas (BASTOS et al, 2013). Segundo dados publicados pelo UNICEF em 2009, mais de dois bilhões de pessoas no mundo sofrem de deficiência de vitaminas e/ou minerais, sendo a vitamina A, B9 (folato), D, ferro, zinco e iodo as carências mais frequentes. Dentre estas deficiências, a falta de vitamina D é mais prevalente em crianças e adolescentes durante surtos de crescimento rápido, onde se manifesta como raquitismo, em mulheres jovens com idade reprodutiva devido às demandas de acúmulo fetal de cálcio e também em idosos, devido a mudanças na ingestão de vitamina D e/ou alterações fisiológicas no metabolismo da vitamina (osteomalácia) (CHANG et al, 2019).

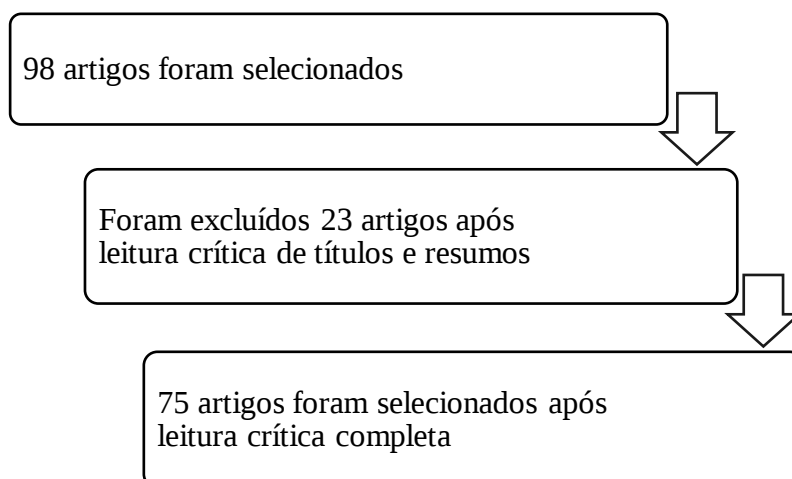
As causas que levam a deficiência de vitamina D são múltiplas e estão interconectadas, sendo a dieta alimentar e a falta de exposição solar os principais motivos. A produção desta vitamina é deficitária quando a exposição a luz solar é reduzida, assim, seu consumo dietético se torna essencial quando a exposição solar é insuficiente para alcançar as necessidades diárias (JONES G, 2018). Entretanto, outros fatores também influenciam os níveis séricos de vitamina D, como a hora do dia em que há exposição ao sol, estação do ano, latitude, altitude, vestimentas, uso ou não de proteção solar, pigmentação da pele e idade, além do estado nutricional da pessoa (COSTA et al, 2017).

Diante deste contexto, a nutrição de vitamina D equilibrada é muito importante e necessária, principalmente para melhorar a qualidade de vida e auxiliar os processos metabólicos, além de contribuir ativamente para a ocorrência positiva do processo de vida (CARDOZO et al, 2017). Dessa forma, compreender como esta vitamina é absorvida e/ou produzida pelo organismo, assim como seu metabolismo e as consequências de sua deficiência é fator importante para sociedade e medicina moderna. Assim, o presente trabalho tem por

objetivo apresentar uma revisão de literatura para elencar os dados científicos relacionando o mecanismo de ação da vitamina D e sua efetividade.

2. METODOLOGIA

O presente trabalho traz uma revisão bibliográfica e levantamento de dados a fim de embasar a discussão relativa ao tema abordado. Foram utilizadas as bases de dados PubMed, SciELO, Biblioteca virtual de saúde (BVS) e Google Scholar para a pesquisa de artigos relevantes sobre o tema. Todos os artigos foram publicados nas línguas inglesa e portuguesa durante o período de 1997 a 2021. Os descritores utilizados foram: hydroxyvitamin D, sun exposure, diet, hypovitaminosis and metabolism. Segue a estratégia utilizada para pesquisa em fluxograma.



3. RESULTADOS

3.1 MECANISMO DE AÇÃO DA VITAMINA D POR MEIO DE DIETA

Nos seres humanos, apenas 10% a 20% da vitamina D necessária à adequada função do organismo provém da dieta (CLAUDIO, 2011). As principais vitaminas D de origem alimentar são compostas de vitamina D2 e vitamina D3 que podem ser derivadas de suplementos farmacêuticos, alimentos fortificados ou de origem vegetal e/ou animal (KUMAR, *et al*, 2017). As principais fontes são os alimentos ricos em ômega-3, como peixes de águas profundas (salmão, atum, bagre), sucos cítricos, cereais, fígado, gema de ovo e alimentos fortificados como manteiga (CAROLINA, *et al*, 2015). Muitos países tem adotado como recurso de baixo custo para a prevenção de hipovitaminose a fortificação de alimentos e diversos produtos que

são utilizados neste processo, tem se comprovado eficientes e aceitáveis (VELLOZO; FISBERG, 2010), uma vez que alterações no padrão do consumo alimentar e o aumento da ingestão de alimentos industrializados, acarretam à prática de fortificação a fim de se reduzir e prevenir as deficiências nutricionais da população (LIBERATO; PINHEIRO-SANT'ANA, 2006). A Tabela 1, mostra uma relação dos alimentos fortificados com vitamina D e suas medidas caseiras.

Tabela 1. Alimentos ricos em vitamina D

Alimento	Medidas caseiras / g	ug
Atum	2 médios (90g)	3,68
Sardinha crua	100g	5,2
Sardinha enlatada	100g	17
Óleo de peixe	1 colher de sopa	40,3
Manteiga	1 colher de sopa cheia	0,45
Fígado de boi	100g	1,12
Fígado de frango	100g	1,25
Gema de ovo fresca	100g	0,53
Ovo de galinha fresco	100g	0,875
Leite integral	1 copo de 240ml	0,17
Cogumelos	100g	0,62

Fonte: adaptado de CAROLINA, *et al*, 2015.

Os termos químicos ergocalciferol (vitamina D2) e colecalciferol (vitamina D3) são as preparações comumente prescritas para prevenir e tratar a deficiência de vitamina D. A figura 1 mostra que as diferentes formas são semelhantes em estrutura e precisam ser hidroxiladas no fígado para adquirir sua forma ativa (SONIA, *et al*, 1997).

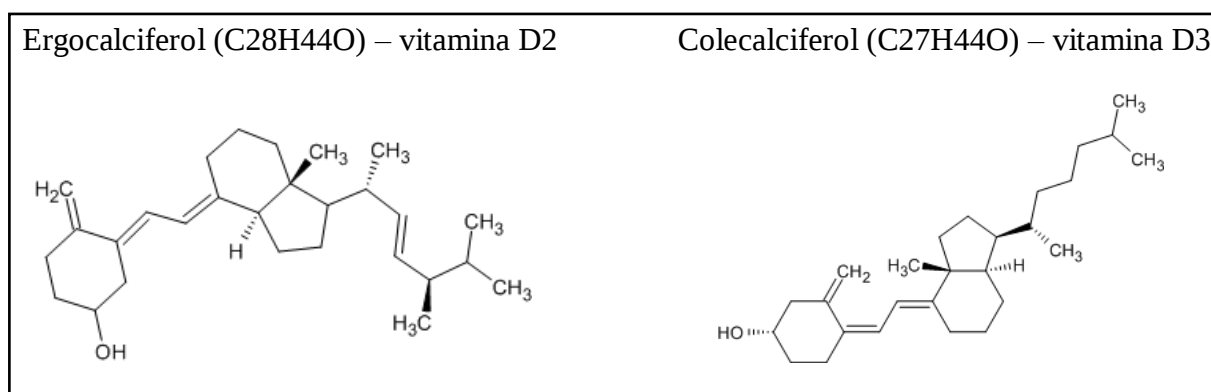


Figura 1. Características estruturais da vitamina D. Fonte: adaptado de CLAUDIO, 2011.

Para facilitar o entendimento das características bioquímicas da vitamina D e as mudanças químico-estruturais pelas quais as moléculas desse grupo passam nas várias fases de ativação, um fluxograma das principais etapas está representado na Figura 2 (CLAUDIO, 2011).

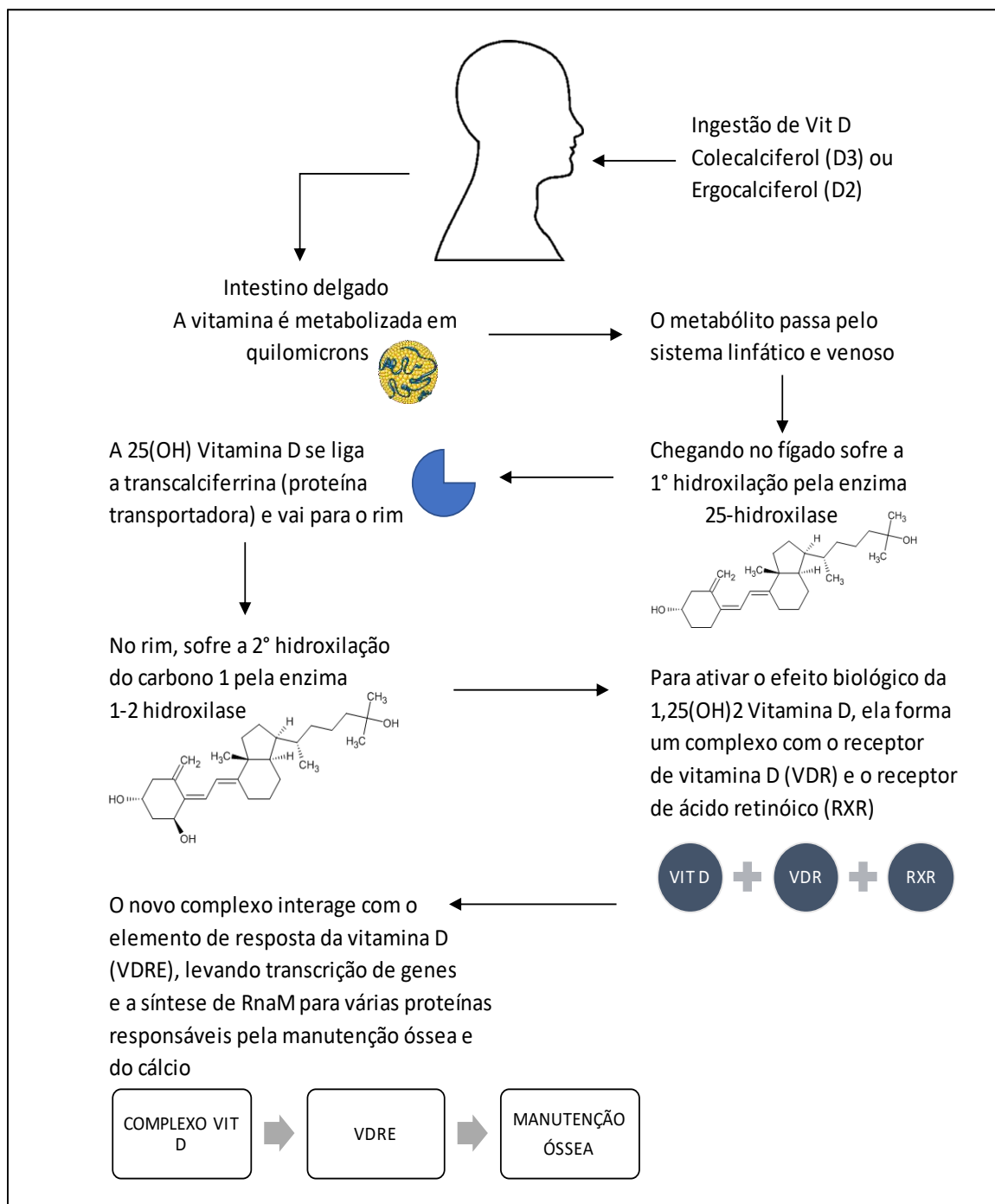


Figura 2. Fluxograma das etapas de ativação da vitamina D. Fonte: adaptado de SONIA, et al, 1997.

No interior da célula, o ativo é metabolizado a quilomícrons¹, passando pelos sistemas linfático e venoso, para que chegando ao fígado, ela seja hidroxilada a 25(OH)D3. Esta primeira hidroxilação em nível hepático ocorre pela ação da enzima 25-hidroxilase ²(25(OH)ase), encontrada no fígado. Esta enzima é também encontrada nas mitocôndrias e é responsável pela concentração de 25(OH)D3 circulante (AROLDO, 2017). A vitamina D liga-se a uma proteína transportadora que tem alta afinidade e especificidade por este metabólito, a transcalferrina, uma α -globulina sintetizada no fígado. O metabólito ligado encaminha-se até o rim, onde no túbulo contorcido proximal, sofre uma segunda hidroxilação ao nível do carbono 1 de sua molécula, pela ação da enzima 1- α -hidroxilase ³(BOREL *et al*, 2014).

Obtendo-se no final assim a 1,25 diidroxicolecalciferol (1,25(OH)2D3), o calcitriol, que é a vitamina D3 hidrossolúvel, atingindo sua forma ativa no metabolismo do cálcio (CHRISTAKOS *et al*, 2007). O calcitriol age no intestino delgado ao nível do enterócito⁴, onde estimula a síntese da proteína ligadora de cálcio, *calbindin* (CaBP)⁵, necessária ao transporte intracelular do cálcio (SONIA, *et al*, 1997).

A 1,25(OH)2D3 tem seu efeito biológico através de receptores para vitamina D (VDR)⁶, predominantemente nucleares, com afinidade mil vezes maior a este metabólito quando comparado a 25(OH)D3. Alguns indícios mostram que o estrógeno exerce uma ação indutora na síntese destes receptores. Analogamente a outros hormônios esteroides, a 1,25(OH)2D3 circulante entra na célula-alvo e liga-se a um receptor nuclear VDR. Sabe-se que este VDR deve se complexar ao receptor X do ácido retinóico (RXR)⁷, para formar um complexo com o calcitriol (BIKLE, 2014). Uma vez formado, este complexo interage com o elemento de resposta da vitamina D (VDRE)⁸ no DNA. Esta interação leva à transcrição dos genes e a síntese de RNAm para várias proteínas, como a osteocalcina⁹ e fosfatase alcalina¹⁰ nos osteoblastos¹¹ e *calbindin* nas células intestinais. (SONIA, *et al*, 1997).

¹ Lipoproteínas que transportam os lipídios da dieta absorvidos pelo intestino delgado.

² Enzima responsável pela hidroxilação do Colecalciferol.

³ Enzima responsável pela hidroxilação da 25-hidroxi-vitamina D.

⁴ Célula epitelial da camada superficial do intestino delgado e grosso.

⁵ Proteína de ligação do Cálcio e dependente de vitamina D.

⁶ Receptor nuclear de fatores de transcrição.

⁷ Receptor nuclear que atua como fator de transcrição no DNA.

⁸ Fator que atua na modulação e transcrição de genes.

⁹ Proteína da matriz óssea produzida pelos osteoblastos.

¹⁰ Enzima que coopera no processo formação e manutenção óssea.

¹¹ Células jovens responsáveis pela produção da parte orgânica da matriz óssea.

Entre os principais órgãos-alvo da vitamina D estão o intestino e os rins, integrantes do sistema de controle do metabolismo osteomineral, sobretudo do cálcio e fósforo. Nas células endoteliais do intestino, a 1,25(OH)₂D estimula a absorção ativa de cálcio no duodeno e absorção passiva no jejuno (CLAUDIO, 2011).

3.2 MECANISMO DE AÇÃO DA VITAMINA D POR MEIO DE EXPOSIÇÃO SOLAR

A pele é a maior fonte de vitamina D. Para a maioria da população, 90-95% dos depósitos corporais dependem da síntese da pele a exposição solar. Um adulto branco exposto à luz solar ou uma lâmpada de luz ultravioleta produz 1 ng de cholecalciferol/cm² de pele. Embora a produção de 7-dehydrocholesterol acabe diminuindo com a idade (VALERO et.al, 2007).

A etapa inicial no processo de síntese endógena das moléculas do grupo vitamina D se inicia nas camadas da epiderme, a camada mais superficial da pele, onde está armazenada a substância precursora, o 7-deidrocolesterol (7-DHC), localizado na camada bilipídica das membranas celulares. Para que haja adequadas concentrações do 7-DHC, é preciso que a 7-deidrocolesterol-redutase (DHCR7), enzima que converte o 7-DHC em colesterol, apresente atividade adequada. O aumento da sua atividade espolia o 7-DHC e não permite que haja quantidades suficientes para iniciar o processo de ativação da vitamina D, tornando-a um nutriente de fonte externa obrigatória (CASTRO, 2011).

Para que esse processo de ativação da vitamina D se inicie, é preciso que o indivíduo receba a luz solar direta, especificamente a radiação ultravioleta B (UVB) nos comprimentos de onda entre 290 e 315 nanômetros (CASTRO, 2011).

Os fótons são absorvidos por 7-dehydrocholesterol da membrana das células da epiderme e derme. A absorção da radiação ultravioleta abre o anel B de 7-dehydrocholesterol, formando o pré-cálcio. Esta substância é instável e rapidamente se transforma em colecalciferol. À medida que a vitamina D₃ é sintetizada, ela é liberada no espaço extracelular e penetra no leito vascular da derme (VALERO et.al, 2007).

Em decorrência da posição do eixo em que a Terra translaciona em torno do sol, quanto mais uma localidade se afasta da Linha do Equador maior é a espessura da camada atmosférica

que a luz solar deve atravessar, o que provoca atenuação em vários comprimentos de onda, entre eles a radiação UVB (CASTRO, 2011).

3.3 METABOLISMO DA VITAMINA D

Durante a exposição à luz solar o 7-deidrocolesterol transforma-se na pré-vitamina D₃, que sofre uma isomerização termo-dependente e origina a vitamina D₃ (OLIVEIRA, et.al, 2014).

A vitamina D₃ é ligada na pele pela clivagem fotolítica do 7-desidrocolesterol seguida por isomerização térmica. A vitamina D é transportada para o fígado pela proteína sérica de ligação à vitamina D, onde é convertida em 25-hidroxivitamina que é o principal metabólito circulante da vitamina D. A etapa final de ativação, 1 α -hidroxilação, ocorre principalmente, mas não exclusivamente, no rim, formando 1,25-dihidroxivitamina D₃, uma forma hormonal da vitamina.

A inativação do catabolismo é realizada pela 24-hidroxilase, que catalisa uma série de etapas de oxidação da clivagem da cadeia lateral (DUSSO, et.al, 2005). A vitamina D₃ entra na circulação chegando ao fígado onde enzimas da família P450, a convertem em 25-hidroxivitamina-D₃ ou 25(OH)D₃. Ela se liga às proteínas séricas permanecendo como o metabólito mais estável da vitamina D sendo sua dosagem o teste mais indicado para avaliar o status corporal (ARNALDO, et.al, 2013).

A 25(OH)D₃ é convertida a 1,25-diidroxivitamina D ou 1,25(2OH)D₃ (calcitriol) pela enzima mitocondrial CYP27B1- hidroxilase das células epiteliais dos túbulos proximais renais. A 1,25(2OH) D₃ é a que se liga aos receptores teciduais de alta afinidade, modulando a expressão gênica e ações subsequentes. Sua concentração é de cerca de 0,1% da do pró-hormônio 25(OH) D₃. Sua síntese é estimulada pelo paratormônio (PTH) e inibida pelo fator de crescimento de fibroblasto 23 (FGF23), produzido nos osteócitos. Assim, uma queda da 25(OH) D₃ estimula a produção de PTH (ARNALDO, et.al 2013).

No intestino, a vitamina D estimula a absorção de cálcio e fósforo. Sem vitamina D apenas 10-15% do cálcio e 60% do fósforo da dieta são absorvidos. Em quantidade suficiente a vitamina D aumenta em 30-40% a absorção do cálcio e em 80% a do fósforo. A 1,25(2OH) D₃ se liga a receptores específicos (do inglês vitamin D receptors ou VDR) dos osteoblastos estimulando a expressão RANK-ligante. Este interage com o receptor ativador do fator nuclear

kappabeta, que induz monócitos imaturos a se transformarem em osteoclastos maduros, que por sua vez liberam os estoques de cálcio dos ossos (ARNALDO, et.al, 2013).

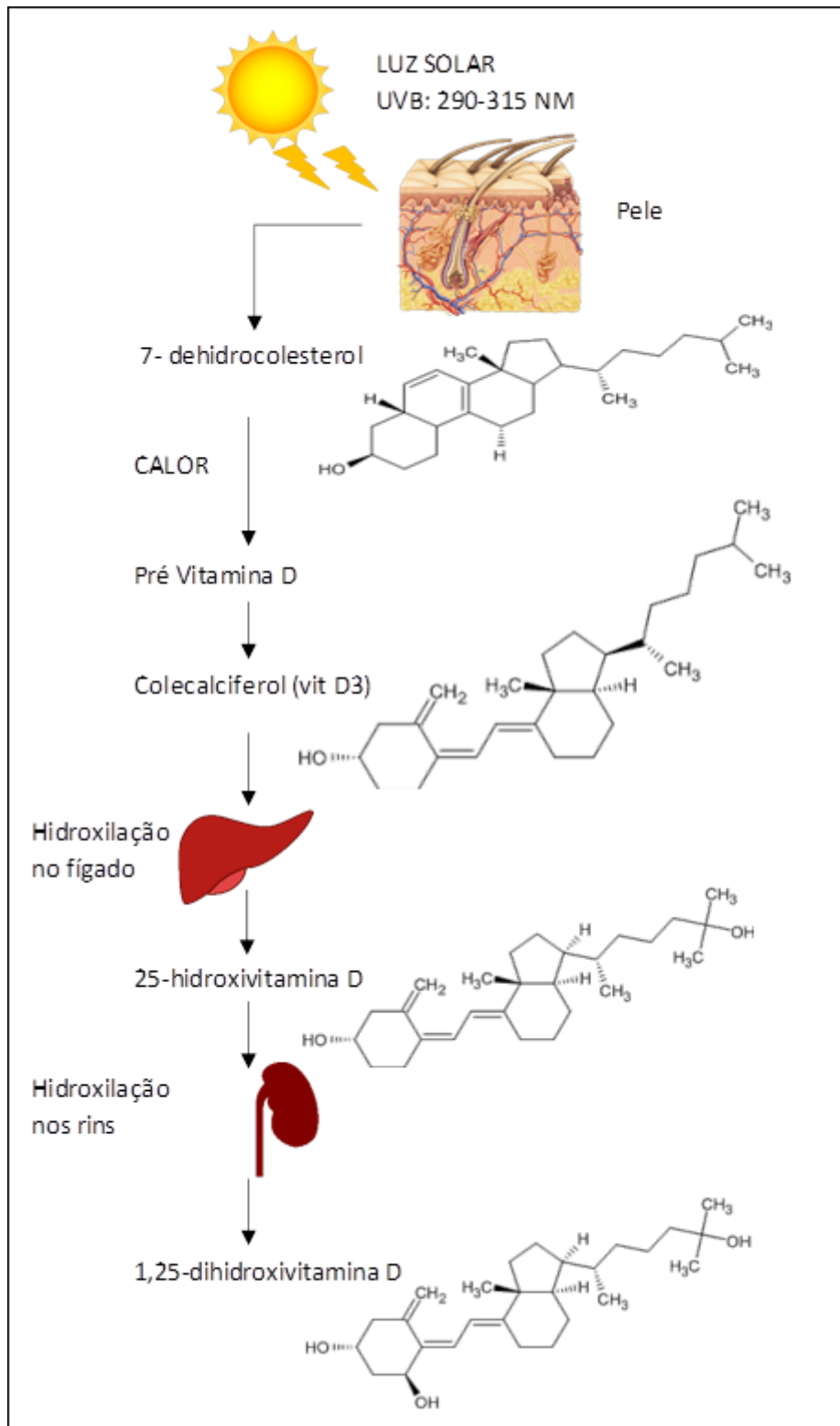


Figura 3. Via fotoquímica ocorrendo na pele que descreve a produção de vitamina D3. Fonte: adaptado de ARNALDO, et.al, 2013, CASTRO, 2011, SARAFF, et.al, 2016.

Atualmente, são conhecidos aproximadamente 41 metabólitos da vitamina D e um hormônio principal, a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, que atua como ligante para o fator de transcrição nuclear VDR (do inglês vitamin D receptor, receptor da vitamina D), regulando a transcrição gênica e a função celular em diversos tecidos. Há evidências de que 3% do genoma humano seja regulado pela $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (SCHUCH, et.al 2009).

Sabe-se que exposição ao sol e o tipo de pele Fitzpatrick são dois importantes fatores que influenciam o status de vitamina D. Temporada de verão, junto com latitudes mais baixas e mais altas quantidades de sol e exposição ao sol, foram associados com um risco menor de deficiência de vitamina D, enquanto o tempo gasto ao ar livre mostrou ser diretamente proporcional aos níveis de 25-hidroxivitamina D. Outros determinantes potenciais do status de vitamina D incluem sexo, índice de massa corporal (IMC), atividade física, álcool ingestão e polimorfismos genéticos, com as mulheres possuindo maior risco de deficiência de vitamina D. Velhice, mesmo em países com exposição solar adequada, é negativamente correlacionado com o status de vitamina D. Um alto IMC e baixo nível de atividade física também estão associados com baixos de 25-hidroxivitamina D (KECHICHIAN, et.al 2018).

3.4 ATUAÇÃO DA VITAMINA D NO SISTEMA IMUNE

A vitamina D apresenta importante papel imunorregulatório em várias células do sistema imunológico: células dendríticas, linfócitos B e macrófagos. Além disso, participa da regulação da diferenciação das células precursoras em células mais especializadas do sistema monocítico-macrofágico (HEWISON, 2011). Ela desempenha interação com o sistema imunológico além da sua função no metabolismo do cálcio e formação óssea (JONES, TWOMEY, 2008; ARNISON, AMITAL, SHOENFELD, 2007).

A evidência histórica que liga a vitamina D à imunidade inata veio de relatórios em meados de 1800 e início de 1900, antes da era dos antibióticos, que o óleo de fígado de bacalhau rico em vitamina D3 e a exposição a luz solar foram usados para o tratamento da tuberculose (CHAROENNGAM et al, 2020).

3.5 ATUAÇÃO DA VITAMINA D NO CICLO CELULAR E NEOPLASIAS

O complexo $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -VDR participa do controle de várias etapas do ciclo celular por meio da diferenciação, multiplicação e apoptose celular. Níveis baixos da $1,25(\text{OH})_2\text{D}$

levariam à desregulação desses processos, promovendo proliferação celular e inibindo a apoptose. Estudos epidemiológicos mostram associação entre baixos níveis de 25(OH)D e risco aumentado para o desenvolvimento de alguns tipos de cânceres, sendo os mais estudados nesse contexto os de mama, colorretal e próstata (CLAUDIO, 2011).

3.6 ATUAÇÃO DA VITAMINA D NA GESTAÇÃO

Foi postulado que o status de vitamina D no útero influencia o desenvolvimento do feto, do bebê e da criança. Recentes pesquisas têm se concentrado no papel da vitamina D gestacional, no estado na modulação do crescimento intrauterino, composição corporal, desenvolvimento esquelético, desenvolvimento imunológico e saúde respiratória da prole. Cada vez mais evidências de que a vitamina D afeta o desenvolvimento celular e diferenciação em tecidos, incluindo osso, músculo, e gordura sugere que a vitamina D intrauterina pode influenciar a composição corporal e a prevenção doenças cardiovasculares na prole (PROR, 2011).

Os avanços na tecnologia de avaliação óssea levaram a uma pesquisa sobre o estado de vitamina D gestacional e prole no desenvolvimento esquelético. Um estudo usando uma nova técnica para medir a morfologia óssea intrauterina com alta resolução ultrassonográfica tridimensional com 19 e 34 semanas de gestação em 424 mulheres descobriram que o soro materno com 25(OH)D auxilia na boa formação óssea (WEBSKY et al, 2017).

3.7 ATUAÇÕES DA VITAMINA D EM OUTROS SISTEMAS

No Sistema cardiovascular, várias células que o compõem expressam a VDR, como as células musculares lisas e endoteliais dos vasos sanguíneos, miócitos e as células justaglomerulares do néfron (produtoras de renina) (CAMICI, *et al*, 2013). A 1,25(OH)2D participa do controle da função cardíaca e da pressão arterial por meio da regulação do crescimento das células musculares lisas, do grau de contratilidade miocárdica e da inibição da renina, interferindo na dinâmica do sistema renina-angiotensina-aldosterona (PILZ, *et al*, 2016).

A associação de deficiência de vitamina D com insuficiência cardíaca foi observada não apenas na prole estudo de coorte prospectivo de Framingham, mas também em dados transversais de 2001 a 2004 do Exame Nacional de Saúde e Nutrição e estudos do National

Survey (NHANES). Frequentemente, em doenças cardiovasculares, como enfarte do miocárdio ou doenças vasculares periféricas, uma associação com a vitamina D deficiência é observada. Ensaio cegos foram realizados em pacientes com coração em falha para examinar os efeitos clínicos da correção de deficiência de vitamina D por suplementação exógena. Scheithoff et al. conduziu um ensaio clínico duplo-cego randomizado de 123 pacientes com insuficiência cardíaca. Os pacientes receberam uma pílula de placebo ou foram tratados com colecalciferol na dose de 2.000 UI diariamente por 9 meses. Os pacientes tratados com vitamina D não mostram uma redução significativa no TNF- α ; no entanto, o grupo tratado apresentou um aumento de 12% no TNF- α em relação ao grupo placebo (CAMISI, *et al*, 2013).

Já no sistema musculoesquelético, estudos laboratoriais mostram que a 1,25(OH) $_2$ D participa da regulação do crescimento dos miócitos e do volume da massa muscular, do tônus e da força do músculo (PEDROSA, *et al*, 2005). Os efeitos da vitamina D na célula muscular esquelética relacionam-se ao metabolismo e à síntese proteica. A adição de calcitriol em cultura de tecido de músculo de ratos deficientes aumentou tanto o conteúdo intracelular de ATP, quanto à síntese proteica. Em humanos, Glerup e colaboradores encontraram tempo de contração e relaxamento mais lentos em pacientes com miopatia por deficiência de vitamina D do que em controles normais. Estes achados são condizentes com a biópsia muscular de pacientes com osteomalácia que mostra atrofia de fibras musculares do tipo II (4,13), cuja principal característica funcional é a contração rápida. Este mesmo tipo de atrofia muscular foi revertido após 6 meses de tratamento com um análogo sintético da vitamina D, o 1 alfa-hidroxicolecalciferol, que promoveu aumento tanto no número relativo como na área de secção transversa das fibras do tipo II (PEDROSA *et al*, 2005).

3.8 EFETIVIDADE E BENEFÍCIOS DA DIETA E EXPOSIÇÃO SOLAR PARA A MANUTENÇÃO DA VITAMINA D

A hipovitaminose D, definida como insuficiência ou deficiência de vitamina D, é considerada um problema social não apenas restrito ao Brasil, mas a população mundial (SILVA *et al.*, 2020). Acredita-se com base em uma prevalência estimada que cerca de 1 bilhão de pessoas em todo o mundo não possuam níveis adequados de vitamina D, sendo importante ressaltar que a hipovitaminose D pode atingir qualquer indivíduo, independente da região geográfica, da faixa etária, da etnia e do sexo (MENDOZA *et al.*, 2016; JARRAH *et al.*, 2018).

A tabela 2 apresenta a distribuição epidemiológica da hipovitaminose D em diversos países do mundo.

Nesta tabela, é possível visualizar que muitos países são acometidos pela deficiência e insuficiência de vitamina D, e que 77% dos brasileiros possuem níveis de vitamina D inadequados, ou seja, inferior a 20 ng/mL. Especificamente, a hipovitaminose D no Brasil, atinge cerca de 60% dos adolescentes, 40 a 58% dos adultos jovens e chega a atingir 83% dos idosos (FELTRIN et al., 2019). A população geriátrica é mais sensível à hipovitaminose D devido à pouca exposição ao sol, capacidade de produção cutânea reduzida, absorver menos vitamina D pelo trato gastrointestinal, uso de medicamentos que interferem na absorção da vitamina e presença de comprometimento renal (SARAIVA, 2006).

Tabela 2. Distribuição epidemiológica da hipovitaminose D em diversos países do mundo

Países	(%) Populaçã o 01	Níveis de Vit D (NG/ML)	(%) População 02	Níveis de Vit D (NG/ML)
EUA	34-37%	<20NG/ML	6%	<12NG/ML
CHILE	27%	<20NG/ML	13%	<12NG/ML
BRASIL	77%	<20NG/ML	-	-
ESPANHA	34%	<20NG/ML	-	-
SUIÇA	38%	<20NG/ML	-	-
ALEMANHA	57%	<20NG/ML	-	-
FINLÂNDIA	65%	<20NG/ML	15%	<12NG/ML
ÍNDIA	66%	<20NG/ML	-	-
AUSTRÁLIA	31%	<20NG/ML	-	-

Fonte: adaptado de JORGE, et al., 2018.

Atualmente, grande parte dos habitantes de centros urbanos desenvolvidos não mais se expõe à quantidade suficiente de luz solar para satisfazer as necessidades biológicas de vitamina D (MAEDA et al., 2014). Tipo de pele (quanto mais melanina, menor a quantidade de vitamina D sintetizada), uso de protetor solar (uso correto de protetor solar com FPS 8 ou 15 reduz a capacidade de síntese de vitamina D em 95% e 99,9% respectivamente), idade (idosos possuem quantidade reduzida de 7-deidrocolesterol, o que reduz a capacidade de síntese da vitamina) e o uso de roupas que cubram grande parte do corpo são fatores que influenciam a síntese cutânea de vitamina D (KUCHUK et al., 2009).

Outro fator relacionado a hipovitaminose D é a poluição atmosférica, pois esta pode agir como filtro solar também prejudicando a produção cutânea dessa vitamina (PEREIRA; SOLÉ, 2015). A hipovitaminose D está relacionado ao uso de alguns medicamentos, a exemplo dos

antirretrovirais, glicocorticoides e antiepiléticos, já que esses medicamentos são capazes de aumentar a atividade enzimática do citocromo P-450 no fígado e consequentemente aumentar o catabolismo da vitamina D. (PEREIRA; SOLÉ, 2015).

Sabe-se que deficiência de vitamina D prejudica a mineralização óssea, levando ao raquitismo em crianças e à osteomalácia em adultos (HOLICK, 2006; MUNNS, 2006). Reginster (2005) observou alta prevalência de ingestão inadequada de vitamina D em uma base global, independentemente da idade ou da condição de saúde. Recomenda-se que a concentração de 30 ng/mL seja considerada a concentração sérica mínima de 25-hidroxivitamina D indicativa de deficiência (HOLICK,2012). Existe grande variabilidade entre os ensaios de diferentes laboratórios, dificultando a determinação de um nível ideal universal de 25-hidroxivitamina D, em alguns autores sugerem que seria mais prudente a determinação de níveis normais para cada população, método e laboratório (PREMAOR, 2006; BINKLEY, 2004).

Dentre as patologias em consequência da hipovitaminose D, a osteomalácia e o raquitismo estão relacionados a defeitos na mineralização óssea, portanto podem ser ocasionados pela hipovitaminose D e pela perturbação na absorção de cálcio e fósforo. A osteomalácia acomete em adultos, e é caracterizada por problemas na mineralização da matriz óssea, sendo considerada uma das causas da baixa densidade mineral óssea (BRASIL, 2016). O desenvolvimento em adulto, é recorrente devido aos fechamentos epifisários que tornam aquela porção do osso mais resistente à deficiência de vitamina D. A doença envolve reduções generalizadas na densidade óssea e a presença de pseudofraturas, especialmente da coluna vertebral, fêmur e úmero (MAHAN,2010; ESCOTT-STUMP, 2010).

Pode-se classificar a osteomalácia em dois tipos: Osteomalácia hipofosfatêmica, uma doença rara, causada por defeito na reabsorção de fosfato pelos túbulos proximais dos rins (MECHICA,1999). Ela caracteriza-se por uma liberação de fosfato aumentado, hipofosfatemia e elevação da fosfatase alcalina. A produção vitamina D pelos túbulos proximais também pode estar reduzida, acarretando menor absorção de cálcio e fósforo no intestino (MOREIRA, 2006). A osteomalácia oncogênica é uma síndrome paraneoplásica induzida por tumor, de tecidos moles ou ósseo. (BIAGINI, 2008).

O raquitismo foi a primeira doença citada na literatura, cuja fisiopatologia estava associada a hipovitaminose D. Essa doença acomete crianças, e pode ser definida como a baixa

mineralização das cartilagens de crescimento, resultando em retardo do crescimento da criança e em deformidades esqueléticas (BRASIL, 2016; JIANG *et al.*, 2020). Historicamente, os indivíduos com raquitismo foram crianças pobres em cidades industrializadas onde a exposição à luz solar é limitada (MAHAN, 2010; ESCOTT-STUMP, 2010). As crianças que estão em maior risco têm a pele escura e foram amamentadas no peito por períodos prolongados, sem exposição a luz solar ou suplementação de vitamina D (HOLICK, 2006).

Outro mecanismo que leva à hipovitaminose D é a maior captação de vitamina D pelo tecido adiposo, pelo fato de ser uma vitamina lipossolúvel. Alguns estudos parecem confirmar essa hipótese ao observarem correlação negativa entre porcentagem de gordura, IMC e níveis de 25OHD (HOLICK, 2012).

No estudo de Wortsman *et al* (2000) concluiu-se que a obesidade não teria um impacto negativo na capacidade de síntese cutânea de vitamina D3, isso porque a concentração de 7-deidrocolesterol de pacientes obesos não foi significativamente diferente de pacientes pareados não obesos. Além disso, ambos os grupos apresentaram taxa de conversão similar de 7-deidrocolesterol a vitamina D3 após irradiação com luz ultravioleta. No entanto, pacientes obesos apresentaram níveis séricos de 25-hidroxi vitamina D 57% menores que de não obesos. Estes resultados sugerem que o grupo obeso apresentou, portanto, menor liberação de 25-hidroxi vitamina D à circulação. A hipovitaminose D em obesos também vem sendo justificada por uma menor exposição a luz solar desses indivíduos, fator essencial para requerimentos de vitamina D. Sobre esta associação, pacientes obesos praticantes de atividades ao ar livre parecem apresentar menores riscos de desenvolver a hipovitaminose D (BOUILLON, 2008).

A sintomatologia da hipovitaminose D é variada e vai depender da gravidade e duração da deficiência ou insuficiência de vitamina D. Assim, a hipovitaminose D pode ser assintomática, o que dificulta o seu diagnóstico, ou pode se manifestar como o atraso no crescimento e desenvolvimento, dores ósseas e irritabilidade. (SILVA *et al.*, 2020). Farmacologicamente como tratamento para a hipovitaminose D existe a suplementação vitamínica (SANTOS; FERNANDES; GARCIA, 2015). Todavia, é necessário enfatizar que normalmente a exposição solar diária recomendada, geralmente de 5 a 30 minutos, entre 10h a 15h (sem uso de protetor solar), somada a uma dieta equilibrada e individualizada, são capazes de fornecer todas as vitaminas e minerais em quantidades essenciais para o funcionamento do corpo humano (OLIVEIRA *et al.*, 2020). Para Vieth (VIETH, R., 2006), sem exposição aos raios UV-B, a quantidade de vitamina D obtida de fontes alimentares e suplementos disponíveis

nos dias atuais é insuficiente para manter a concentração sérica de 25(OH)D acima de 30 ng/mL, em adultos (MAEDA *et al.*, 2014).

Crianças e adolescentes que praticam pelo menos duas ou três vezes por semana atividades ao ar livre geralmente sintetizam toda a vitamina D de que precisam. A Sociedade Brasileira de Pediatria orienta que crianças menores de seis meses sejam expostas diretamente à luz solar a partir da segunda semana de vida. São suficientes 30 minutos/semana apenas com fraldas (seis-oito minutos por dia, três vezes por semana) ou duas horas/semana em exposição parcial (17 minutos por dia) com exposição da face e das mãos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2012). Unidades Internacionais representado pela sigla UI é um sistema de medida utilizado para quantificar vitaminas D. As recomendações brasileiras de endocrinologia e metabologia orientam a suplementação de vitamina D de 600UI/dia para gestantes e, para as crianças, 400UI/dia, do nascimento ao primeiro ano de vida, por estarem no grupo de risco para a deficiência de vitamina D (MAEDA *et al.*, 2014).

Em um trabalho desenvolvido no Brasil em uma população institucionalizada com alta prevalência de hipovitaminose (40,4% com 25-hidroxi vitamina D < 20 ng/mL), a suplementação com 7.000 UI/semana de colecalciferol (vitamina D3), que corresponderia a 1.000 UI/dia, produziu uma elevação média de 7,5 ng/mL nas concentrações de 25-hidroxi vitamina D após três meses e essa elevação atingiu um platô por volta de seis semanas (CANTO-COSTA; KUNII; HAUACHE, 2006).

Entretanto, esse aumento foi mais evidente naqueles indivíduos com valores iniciais mais baixos (< 20 ng/mL), cujo incremento médio foi de 10,3 ng/mL ao final dos três meses de tratamento, enquanto aqueles que se encontravam com concentrações de 25-hidroxi vitamina D acima de 20 ng/mL elevaram, em média, apenas 5,18 ng/mL. Apesar disso, 45% dos indivíduos ainda se mantiveram insuficientes (30 ng/mL) e 10% ainda permaneciam deficientes (< 20 ng/mL) ao final dos três meses de reposição. Isso demonstra que, para valores abaixo de 20 ng/mL, doses maiores do que 1.000 UI/dia serão necessárias se a meta a ser atingida for 30 ng/mL (MAEDA *et al.*, 2014).

O esquema mais utilizado atualmente é de 50.000 UI/ semana (ou 7.000 UI/dia) de vitamina D por 6 a 8 semanas (HOLICK *et al.*, 2011). Caso a meta de 25(OH)D não tenha sido atingida, um novo ciclo pode ser proposto. Como pode existir uma variação individual na resposta ao tratamento, a reavaliação dos valores plasmáticos após cada ciclo mostra-se ideal,

especialmente nos casos de deficiências mais graves, até que período, a dose de manutenção deve ser instituída e varia de acordo com a faixa etária e com as condições concomitantes (TABELA 3) (MAEDA *et al.*, 2014).

Para adultos, doses de manutenção variam entre 400 e 2.000 UI, a depender da exposição solar e da coloração da pele. Para idosos, as doses recomendadas variam de 1.000 a 2.000 UI/dia ou 7.000 a 14.000 UI/semana. Indivíduos obesos, portadores de má-absorção ou em uso de antiepiléticos podem necessitar de doses duas a três vezes maiores (HOLICK *et al.*, 2011).

Tabela 3. Doses de manutenção diárias de vitamina D recomendadas para população geral e para população de risco para deficiência

Faixas Etárias	Dosagem para População Geral (UI)	Dosagem para População de Risco (UI)
0-12 MESES	400	400-1.000
1-8 ANOS	400	600-1.000
9-18 ANOS	600	600-1.000
19-70 ANOS	600	1.500-2.000
> 70 ANOS	800	1.500-2.000
GESTANTES 14-18 ANOS	600	600-1.000
GESTANTES > 18	600	1.500-2.000
LACTANTES 14-18 ANOS	600	600-1.000
LACTANTES > 18 ANOS	600	1.500-2.000

Fonte: adaptado de INSTITUTE OF MEDICINE E ENDOCRINE SOCIETY, 2011.

No Brasil, a Sociedade Brasileira de Endocrinologia (SBE) e o Sistema Único de Saúde (SUS) fornecem para a população comprimidos de 400 UI de vitamina D, mas apenas em associação com sais de cálcio, o que pode ser desvantajoso. (Sociedade Brasileira de Endocrinologia, 2013). A maioria dos pacientes não precisa de suplementação de cálcio, por obtê-lo em quantidade suficiente na dieta, necessitando de quantidades maiores de vitamina D para corrigir sua deficiência. Essa correção exige doses de ataque de 7.000 UI/dia por períodos de dois a três meses, o que inviabiliza o uso dessas associações. Portanto, ainda de acordo com a SBE, faz-se urgente o fornecimento de vitamina D3 isolada em apresentações versáteis que possibilitem a titulação da dose para diferentes situações clínicas. (Sociedade Brasileira de

Endocrinologia, 2013). E ainda reforça que essa é uma medida de baixo custo, com grande relevância clínica.

4. DISCUSSÕES

A vitamina D é considerada um hormônio de extrema importância, tanto para o metabolismo ósseo, como para outras funções, que são cada vez mais estudadas. Sua deficiência é uma condição que vem aumentando de forma progressiva, resultado de uma série de condições da vida moderna. Estudos prospectivos mostram associação entre as baixas concentrações séricas de 25(OH)D e uma variedade de desordens agudas e crônicas. Contudo, diversos ensaios clínicos randomizados não comprovaram que o aumento das concentrações séricas de 25(OH)D pode modificar a ocorrência ou o curso clínico desses distúrbios. Entretanto, a associação entre os níveis séricos de 25(OH)D e as desordens do estado de saúde descritas por muitos investigadores de estudos observacionais não devem ser consideradas como causais (MAHAN,2010; ESCOTT-STUMP, 2010).

Faz-se necessário considerar que baixas concentrações séricas de 25(OH)D podem ser resultado de diversos processos inflamatórios envolvendo a ocorrência ou a progressão dessas afecções. Uma exceção seria a melhora na sobrevida após o restabelecimento dos déficits de vitamina D, que podem ocorrer por motivos de mudanças no estilo de vida induzidos pelo envelhecimento e o comprometimento da saúde (CLAUDIO, 2011).

Vários estudos já comprovaram que o principal fator biológico na carcinogênese cutânea é a radiação UV em seu espectro de 290 a 320 nm. Os benefícios da dermatoproteção antirradiação solar são inquestionáveis: atuam como fator de proteção contra o câncer de pele, além de atuar na postergação do envelhecimento cutâneo. Portanto, a utilização desses protetores na face - em que a quantidade de vitamina D produzida é muito pequena e o surgimento de carcinomas são acompanhados de impacto negativo -, deve ser estimulada e não negligenciada como é feito por muitos profissionais da saúde (OLIVEIRA, et.al, 2014).

Apesar da produção endógena desencadeada pela exposição da pele à radiação UVB, no cenário atual, com perda da camada de ozônio, mesmo com a pouca precisão em determinar de forma doméstica a dose eritematosa mínima, bem como a redução progressiva do 7-DHC na pele com o envelhecimento -, a suplementação oral, quando indicada, deve ser estimulada e bem orientada, principalmente para os grupos de risco.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão da literatura sobre a vitamina D traz a importância dessa molécula e de seus metabólitos não apenas no intestino e no osso, mas em uma ampla variedade de outros tecidos, incluindo o cérebro, coração, estômago, pâncreas, linfócitos T e B ativados, pele, gônadas, etc.

A deficiência de vitamina D é um grande problema de saúde pública que ainda não é considerado de grande relevância. Não só causa raquitismo em crianças, osteomalácia e osteoporose em adultos, mas pode ter efeitos duradouros. A deficiência crônica de vitamina D pode ter consequências adversas graves, incluindo aumento do risco de hipertensão, esclerose múltipla, câncer de cólon, próstata, mama e ovário. Sendo necessário análises e mais estudos para avaliar com mais precisão a importância da vitamina D para a saúde e o bem-estar em geral.

Como possíveis intervenções para a hipovitaminose D, propõe-se campanhas governamentais que incentivem a população a se exporem ao sol nos horários recomendados, evitando a carcinogênese cutânea, uma nova avaliação da Relação nacional de medicamentos essenciais (RENAME) para que as dosagens ideais de vitamina D sejam fornecidas tanto para adultos, como para crianças de forma gratuita pelo Sistema único de saúde (SUS) e também a fortificação de alimentos do cotidiano da população para o aumento dos níveis séricos da 1,25 dihidroxivitamina D.

REFERÊNCIAS

1. ALVES, Márcia et al. **Vitamina D–importância da avaliação laboratorial**. Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, v. 8, n. 1, p. 32-39, 2013.
2. ALVES, Márcia; BASTOS, Margarida; LEITÃO, Fátima; MARQUES, Gilberto; RIBEIRO, Graça; CARRILHO, Francisco. **Vitamina D–importância da avaliação laboratorial**. Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Volume 8, Issue 1, 2013.
3. ARNSON, Y.; AMITAL, H.; SHOENFELD, Y. **Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations**. Annals of the rheumatic diseases, v. 66, n. 9, p. 1137-1142, 2007.
4. BANDEIRA, Francisco. **Deficiência de vitamina D: uma perspectiva global**. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, Recife, v. 50, n. 4, p.640 – 646, ago. 2006.
5. BIAGINI, Gleyne. **Osteomalacia Oncogênica: cintilografia com sestamibi-99m TC na localização do tumor periférico**. Arq Bras Endocrinol Metab, São Paulo, v.52,n.9, p.1505 – 1509,Dez.2008.
6. BINKLEY, N. **Assay variation Confounds the diagnoses of hypovitaminosis D: a call for standardization**. J Clin Endocrinol Metab. Washington, v.89, n.7,p.3152 – 3157, Jul.2004.
7. BOUILLON, R. **Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice**. Endocr Rev, USA, v.29, n.6, p.726 – 776, Mar.2008.
8. BRASIL. Ministério da saúde. **Portaria nº 451, de 29 de abril de 2016**. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Raquitismo e Osteomalácia. Disponível em: <http://conitec.gov.br/imagens/Protocolos/PCDT_Raquitismo-e-Osteomalacia.pdf>. Acesso em: 29 de set. de 2021.
9. Bueno AL, Czepielewski MA. **The importance for growth of dietary intake of calcium and vitamin D**. J Pediatr (Rio J). 2008;84(5): 386-394.
10. Camici M, Galetta F, Franzoni F, Carpi A, Zangeneh F. **Vitamin D and heart**. Intern Emerg Med. 2013 Apr;8 Suppl 1:S5-9. doi: 10.1007/s11739-013-0926-x. PMID: 23462894.
11. Canto, Marcelo; Lauand, Thais Cabral Gomes. **Deficiência de Vitamina D e fatores determinantes dos níveis plasmáticos de 25-hidroxivitamina D**. 2008.
12. CAROLINA, Paula de Oliveira Andrade; SOUZA, Layana de Castro; SOUZA, Mariana de Lambertucci; ISAURA, Melissa de Paula Brasileiro Lacerda; PAULINA, Veronica Rocha Jardim Araujo; ABREU, Taina Lacerda Bremm; MARIA, Suzana Pires do Rio; ABRANTES, Liubiana de Araujo. **Alimentação, fotoexposição e suplementação: influência nos níveis séricos de vitamina D**. Rev Med Minas Gerais 2015; 25(3): 432-437.
13. Chang SW, Lee HC. **Vitamin D and health - The missing vitamin in humans**. Pediatr Neonatol. 2019 Jun;60(3):237-244. doi: 10.1016/j.pedneo.2019.04.007. Epub 2019 Apr 17. PMID: 31101452.
14. CHAPUY, Maria. **Prevalence of vitamin D insufficiency in the adult normal population**. Osteoporosis International, França, v.7,n.5,p.439 - 443,Jan.1997.
15. Charoenngam N, Holick MF. **Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease**. Nutrients. 2020 Jul 15;12(7):2097. doi: 10.3390/nu12072097. PMID: 32679784; PMCID: PMC7400911.
16. CHRISTAKOS, Sylvia; DHAWAN, Puneet; BENN, Bryan; PORTA, Angela; HEDIGER, Matthias; GOO T. OH; JEUNG, Eui-Bae; ZHONG, Yan; AJIBADE, Dare; DHAWAN, Kopal; JOSHI, Sneha. **Vitamin D: Molecular Mechanism of**

- Action.** Ann. N.Y. Acad. Sci. 1116: 340–348 (2007). C _ 2007 New York Academy of Sciences. doi: 10.1196/annals.1402.070.
17. CLAUDIO, Luiz Gonçalves de Castro. **O sistema endocrinológico, vitamina D.** Arq Bras Endocrinol Metab. 2011;55/8.
 18. Coursin, D.B., Donnell, G.N., Heald, F.P., Kaye, R., Owen, G.M., Scriver, C.R., Sweeney, M.J., Lowe, C.U., 1965. **Vitamin D intake and the hypercalcemic syndrome.** Pediatrics 35, 1022–1023.
 19. Critical Reviews in Food Science and Nutrition (2013): **Vitamin D bioavailability: State of the art, Critical Reviews in Food Science and Nutrition.**
 20. Daniel D. Bikle, Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications, Chemistry & Biology, Volume 21, Issue 3, 2014, Pages 319-329, ISSN 1074-5521, <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2013.12.016>.
 21. Dror DK. **Vitamin D status during pregnancy: maternal, fetal, and postnatal outcomes.** Curr Opin Obstet Gynecol. 2011 Dec;23(6):422-6. doi: 10.1097/GCO.0b013e32834cb791. PMID: 21986726.
 22. FELTRIN, A. Z.; FELIPPE, L. F.; WESSLER, L. B.; AMBROSIO, P. G.; HELUANY, C. C. V.; MADEIRA, K. **Níveis séricos de vitamina D em pacientes geriátricos.** Antonio Carlos Weston, v. 63, n. 3, p. 254-259, 2019.
 23. FROTA, Erick Gomes Figueiredo; MARIA, Vanessa dos Santos Cruz. **A importância da vitamina D para saúde dos idosos.** Braz. J. Hea. Rev, Curitiba, v. 3, n. 6, p.18476-18487. nov./dez. 2020.
 24. Hewison M. **Vitamin D and immune function: an overview.** Proc Nutr Soc. 2012 Feb;71(1):50-61. doi: 10.1017/S0029665111001650. Epub 2011 Aug 18. PMID: 21849106.
 25. HOLICK, F.M. Vitamin D Status: **Measurement, interpretation and clinical application, Annals of Epidemiology**, [s.l.], v. 19, n.2, p: 73-78, fev. 2009.
 26. HOLICK, M. F. *et al.* (2011). **Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline.** The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 96 (7), pp.1911-1930.
 27. HOLICK, Michael. **Resurrection of vitamin D deficiency and rickets.** J Clin invest, Boston,v.116,n.8,p.2062 – 2072,Ago.2006.
 28. HOLICK, Michael. **Vitamin D deficiency.** New England Journal of Medicine, Inglaterra,v.357,n.3,p.266 – 281,Jul.2007.
 29. HOLICK, Michael. **Vitamina D. Como um tratamento tão simples pode reverter doenças tão importantes.** São Paulo: Fundamento,2012.
 30. JAKOBSEN, J., E & SAXHOLT, E. (2009). **Vitamin D metabolites in bovine milk and butter.** Journal of Food Composition and Analysis, 22 (5), pp.472-478.
 31. JENAB, M. *et al.* (2010). **Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study.** British Medicinal Journal, 340, pp.b5500.
 32. JONES, B. J.; TWOMEY, P. J. **Issues with vitamin D in routine clinical practice.** Rheumatology, v. 47, n. 9, p. 1267-1268, 2008.
 33. JONES, G., International Journal of Paleopathology (2018). **The discovery and synthesis of the nutritional factor vitamin D.** International Journal of Paleopathology, volume 23.
 34. JONES, G., Strugnell, S., DeLuca, H.F., 1998. **Current understanding of the molecular actions of vitamin D.** Physiol. Rev. 78, 1193–1231.

35. KECHICHIAN, ELIO e KHALED Ezzedine. «**Vitamin D and the Skin: An Update for Dermatologists**». *American Journal of Clinical Dermatology*, vol. 19, n. 2, aprile 2018, pagg. 223–35. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1007/s40257-017-0323-8>.
36. KLIEGMAN, R.M.; JENSON, H.B.; BEHRMAN, R. H.; *et al editors*. Rickets and hypervitaminosis D,. **Nelson Textbook of Pediatrics**. 19th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, 2012, cap. 48. Disponível em: . Acesso em: 29 mar. 2013.
37. LIBERATO, S. C.; PINHEIRO-SANT'ANA, H. M. Fortification of industrialized foods with vitamins. **Revista de Nutrição**, Campinas, SP, v. 19, n. 2, p. 215-231, abr. 2006.
38. LICHTENSTEIN, A. *et al.* (2013). **Vitamina D: ações extraósseas e uso racional**. Revista da Associação Médica Brasileira, 59 (5), pp. 495-506.
39. LICHTENSTEIN, Arnaldo *et al.* **Vitamina D: ações extraósseas e uso racional**. Revista da Associação Médica Brasileira [online]. 2013, v. 59, n. 5 [Acessado 26 Setembro 2021], pp. 495-506. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ramb.2013.05.002>>. Epub 28 Nov 2013. ISSN 1806-9282. <https://doi.org/10.1016/j.ramb.2013.05.002>.
40. LIMA, E. F. C. FORMIGA, L. M. F.; COSTA, D. M.; FEITOSA, L. M. H.; ARAÚJO, A. K. S.; ROCHA, S. L. **Ingestão alimentar de cálcio e vitamina D em idosos**. Revista Enfermagem Atual InDerme, 87. 25, 2019.
41. LINDEN, Marcela Almeida *et al.* DEFINITION OF VITAMIN D DEFICIENCY IN SCHOOLCHILDREN: SYSTEMATIC REVIEW WITH META-ANALYSIS. Arquivos de Gastroenterologia [online]. 2019, v. 56, n. 4 [Accessed 8 November 2021] , pp. 425-430. Available from: <<https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201900000-64>>. Epub 07 Nov 2019. ISSN 1678-4219. <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201900000-64>.
42. LUIZ, Castro Claudio Gonçalves; **O sistema endocrinológico vitamina D**. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia [online]. 2011, v. 55, n. 8 [Acessado 26 Setembro 2021], pp. 566-575. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0004-27302011000800010>>. Epub 03 Jan 2012. ISSN 1677-9487. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302011000800010>.
43. MAEDA, S.S.; BORBA, V.Z.C.; CAMARGO, M.B.R.; SILVA, D.M.W.; BORGES, J.L.C.; BANDEIRA, F.; LAZARETTI-CASTRO, M. **Recommendations of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabology (SBEM) for the diagnosis and treatment of hypovitaminosis D**. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 58, n. 5, p. 411. 2014.
44. MAHAN, Kathleen; ESCOTT-STUMP, Sylvia. Krause. **Alimentos, Nutrição e Dietoterapia**. Rio de Janeiro:Elsevier,2010.
45. MARQUES, A. R; MOREIRA, R. T.; NUNES, A. C.; GOMES, J.; AIRES, C.; RITA, P.; PEREIRA, R.; PINTO, F. P. E. **A vitamina D nos Cuidados de Saúde Primários, a importância do seu doseamento e a sua suplementação**. Patient Care, v. 22, p. 30-41, 2017.
46. MARQUES, Cláudia Diniz Lopes *et al.* **A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes**. Revista Brasileira de Reumatologia [online]. 2010, v. 50, n. 1 [Acessado 26 Setembro 2021], pp. 67-80. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0482-50042010000100007>>. Epub 10 Mar 2010. ISSN 1809-4570. <https://doi.org/10.1590/S0482-50042010000100007>.
47. MECHICA, José. **Raquitismo e Osteomalacia**. Arq Bras Endocrinol Metab, São Paulo,v.43,n.6,p.457 – 466,Dez.1999.

48. MOREIRA, Rodrigo. **Hiperparatireoidismo associado à osteomalácia hipofosfatêmica do adulto: relato de caso e revisão da literatura.** Arq Bras Endocrinol Metab, São Paulo, v.50, n.1, p.150 – 155, Fev. 2006.
49. MORI, J. D.; SOUZA, F. I. S.; MUNEKATA, R. V.; FONSECA, F. L. A.; SARNI, R. O. S. **Deficiência de vitamina D em crianças e adolescentes obesos.** Revista Brasileira de Nutrição Clínica, v. 30, n. 20, p. 116-119, 2015.
50. MUNNS, Craig. **Prevention and treatment of infant and childhood vitamin D deficiency in Australia and New Zealand: a consensus statement.** The Medical Journal of Australia, Australia, v.185, n.5, p.268 – 272, Set.2006.
51. OBA, Letícia Galvão; FONSECA, Malthus Galvão; MATOS, Carmélia Santiago Reis; MAYANA, Carolina de Ávila Batista; AUGUSTO, Luiz Casulari. **Considerações atuais sobre a vitamina D.** Brasília Med 2013;50(4):324-332.
52. OLIVEIRA, E. S.; MATOS, M. F.; CAVALCANTE, O. S. S.; SILVESTRE, J. V. C.; SOUZA, D. E. M.; MORAIS, A. C. L. N. **As Duas Faces Da Vitamina D Como Terapia Adjuvante Na COVID-19.** InterAmerican Journal of Medicine and Health, v. 3, p. 1-3, 2020.
53. PACHECO, Aline de Oliveira Lima. **Vitamina D.** InfoEscola, 2013, disponível em: <<https://www.infoescola.com/bioquimica/vitamina-d/>>. Acesso em: 06 de setembro de 2021.
54. PEDROSA, Márcia A. CARNEIRO e CASTRO, MARISE Lazaretti. **Papel da vitamina D na função neuromuscular.** Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia [online]. 2005, v. 49, n. 4 [Acessado 9 novembro 2021], pp. 495-502. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0004-27302005000400005>>.
55. PETTA, S. *et al.* **Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C.** *Hepatology*, [s.l.], v. 51, n. 4, p. 1158–1167, abr. 2010.
56. Pilz, S., Verheyen, N., Grübler, M. *et al.* **Vitamin D and cardiovascular disease prevention.** *Nat Rev Cardiol* 13, 404–417 (2016).
<https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.73>
57. PREMAOR, M. O. E & FURLANETTO, T. W. (2006). **Hipovitaminose D em adultos: entendendo melhor a apresentação de uma velha doença.** Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, 50 (1), pp. 25-37.
58. PREMAOR, M.O.; PALUDO, P.; MANICA, D.; ROSSATTO, E.R.; SCALCO, R.; *et al.* **Hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in resident physicians of general hospital in Southern Brazil.** *Journal of Endocrinological Investigation*, v. 31, n. 11, p. 991. 2008.
59. RADOMINSKI, S. C.; BERNARDO, W.; PAULA, A. P. D.; ALBERGARIA, B. H.; MOREIRA, C.; FERNANDES, C. E.; CASTRO, C. H. M.; ZERBINI, C. A. F.; DOMICIANO, D. S.; MENDONÇA, L. M. C.; POMPEI, L. M.; BEZERRA, M. C.; LOURES, M. A. R.; WENDER, M. C. O.; CASTRO, M. L.; PEREIRA, R. M. R.; MAEDA, S. S.; SZEJNFELD, V. L.; BORBA, V. C. Z. **Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa.** Revista Brasileira de Reumatologia, v. 57, p. 452-466, 2017.
60. REGINSTER, Jean. **The high prevalence of inadequate serum vitamin D levels! and implications for bone health.** *Curr Med Res Opin*, Belgica, v.21, n.4, p.579 – 585, Mai.2005.
61. ROSEN, C. J. (2011). **Vitamin D Insufficiency.** *New England Journal of Medicine*, 364 (3), pp. 248-254.

62. SANTOS, M. J.; FERNANDES, V.; GARCIA, F. M. **Carência de Vitamina D numa População Hospitalar: Uma Fotografia pela Perspectiva Laboratorial.** Revista Científica da Ordem dos Médicos, v. 28, n.6, p. 726-734, 2015.
63. SARAIVA, Gabriela. **Prevalência da deficiência, insuficiência de vitamina D e hiperparatireoidismo secundário em idosos institucionalizados e moradores na comunidade da cidade de São Paulo.** Arq Bras Endocrinol Metab, São Paulo, v.51, n.3, p.437 – 442, Nov.2006.
64. SCHUCH, Natielen Jacques; GARCIA, Vivian Cristina; LIGIA, Martini Araújo. **Vitamina D e doenças endocrinometabólicas.** Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia [online]. 2009, v. 53, n. 5 [Acessado 27 Setembro 2021], pp. 625-633. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0004-27302009000500015>>. Epub 11 Set 2009. ISSN 1677-9487. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302009000500015>
65. SILVA, Á. R.; MOTA, A. D.; CAVALCANTE, W. A.; FERREIRA, E. A. A. **25-hidroxivitamina D e exposição solar: uma análise epidemiológica entre os estudantes de medicina/25-hidroxivitamina D e exposição solar: uma análise epidemiológica entre os estudantes de medicina.** Brazilian Journal of Development, v. 6, n. 2, p. 9239-9258, 2020.
66. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). **Vitamina D: Novos Valores de Referência.** 2017. Disponível em: <endocrino.org.br/vitamina-d-novos-valores-de-referencia/>. Acesso em: 29 de set. de 2021.
67. Sociedade Brasileira de Endocrinologia. **Pela vitamina D.** Citado em 2013 Mai 01]. Disponível em: <<http://www.endocrino.org.br/pela-vitamina-d/>>. Acesso em: 29 de set. de 2021.
68. SONIA, Vera Grüdtner; WEINGRILL, Pedro; LUIZ, Antônio Fernandes. **Aspectos da absorção no metabolismo do cálcio e vitamina D.** Rev Bras Reumatol – Vol. 37 – Nº 3 – Mai/Jun, 1997.
69. THIEME, R. D.; HAUSCHILD, D. B.; SCHIEFERDECKER, M. E. M. **Vitaminas, minerais e eletrólitos: aspectos fisiológicos, nutricionais e dietéticos.** Editora Rubio, Rio de Janeiro, ed. 1, p. 275-283, 2015.
70. UNICEF: **CHILDREN’S RIGHT & EMERGENCY RELIEF ORGANIZATION,** (2004), Vitamin & Mineral Deficiency: A Global Progress Report, [s.l.], Disponível em: < <http://www.micronutrient.org/CMFiles/PubLib/VMd-GPR-English1KWW-3242008-4681.pdf>>, Acesso em: 20 mar. 2015.
71. UNICEF: **CHILDREN’S RIGHT & EMERGENCY RELIEF ORGANIZATION. Investing in the Future: A United Call to Action on Vitamin and Minerals Deficiencies,** Global Report 2009, p: III-IV, [s.l.], United Nations Standing Committee on Nutrition, 2009, Disponível em: <http://www.who.int/vmnis/publications/investing_in_the_future.pdf>, acessado em 17 fev. 2013.
72. VELÁSQUEZ-MELÉNDEZ, G. *et al.* **Consumo alimentar de vitaminas e minerais em adultos residentes de área metropolitana de São Paulo, Brasil.** Rev. Saúde Pública, São Paulo, v. 31, n. 2 p. 157-162, 1997.
73. VELLOZO, E. P.; FISBERG M. O impacto da fortificação de alimentos na prevenção da deficiência de ferro. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia,** São Paulo, v. 32, n. 2, p. 134-139, jun. 2010b.
74. VIETH, R. **What is the optimal vitamin D status for health?** Prog Biophys Mol Biol, Canada, v.92, n.1, p.26 – 32, Set.2006.
75. VON WEBSKY K, HASAN AA, REICHETZEDER C, TSUPRYKOV O, HOCHER B. **Impact of vitamin D on pregnancy-related disorders and on offspring**

outcome. J Steroid Biochem Mol Biol. 2018 Jun;180:51-64. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.11.008. Epub 2017 Nov 21. PMID: 29169993.