



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA**

**Vitamina D, comparativo de absorção
à exposição solar versus
suplementação: uma revisão**

RAYSSA MARIA SILVA ANGELO

**CUITÉ – PB
2016**

RAYSSA MARIA SILVA ANGELO

Vitamina D, comparativo de absorção à exposição solar versus suplementação: uma revisão

- Monografia apresentada ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande – UFCG-CES, como requisito para obtenção do Título de Bacharel em Farmácia.

- **Orientadora:** Prof.^a Dr.^a Maria Emília da Silva Menezes.

CUITÉ – PB
2016

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE
Responsabilidade Msc. Jesiel Ferreira Gomes – CRB 15 – 256

A584v Angelo, Rayssa Maria Silva.

Vitamina D, comparativo de absorção à exposição solar versus suplementação: uma revisão. / Rayssa Maria Silva Angelo. – Cuité: CES, 2016.

58 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2016.

Orientadora: Maria Emília da Silva Menezes.

1. Vitamina D. 2. Vitamina D - absorção. 3. Vitamina D – exposição solar. 4. Polivitamínico. I. Título.

Biblioteca do CES - UFCG

CDU 577.161.2

RAYSSA MARIA SILVA ANGELO

Vitamina D, comparativo de absorção à exposição solar versus suplementação: uma revisão

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovada em 02/05/16

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Maria Emília da Silva Menezes (Orientadora)

Prof^a. Dr^a. Júlia Beatriz Pereira de Souza

Suplente: Prof. Dr. Wellington Sabino Adriano

Prof. . Dr. Wylly Araújo de Oliveira

Suplente: Prof. Dr. Renner de Souza Leite

Dedico este trabalho aos meus pais com todo o meu amor e gratidão, por tudo que fizeram e fazem por mim ao longo da minha vida. Desejo ter sido merecedora do esforço dedicado por vocês em todos os aspectos, especialmente quanto á minha formação.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais Ângelo e Raimunda, pois sei que não mediram esforços para que este sonho se realizasse, sem a compreensão, ajuda e confiança deles nada disso seria possível hoje. Desde as primeiras letrinhas à minha caminhada acadêmica, foram os meus maiores incentivadores, palavras não podem expressar a gratidão que há em meu coração.

A todos os professores e em especial a minha orientadora Maria Emília da Silva Menezes, agradeço por transmitir seus conhecimentos e por me ajudar no desenvolvimento deste trabalho, por ter confiado em mim, sempre estando ali me orientando e dedicando parte do seu tempo. Muito obrigada pelos ensinamentos.

Ao meu namorado Wendeberto, por toda paciência, compreensão, carinho e amor, e por me ajudar muitas vezes a achar soluções quando elas pareciam não existir. Você foi a pessoa que compartilhou comigo os momentos de tristezas e alegrias.

A toda minha família, minha irmã Gabriela, tios, tias, primos, primas em especial aos meus avós, pois apesar de serem analfabetos sempre me incentivaram para que eu buscasse o caminho do aprendizado e conhecimento. Todos se orgulharam a cada conquista minha, carrego a certeza que nunca estarei só.

Aos meus amigos, que me apoiaram e que sempre estiveram ao meu lado durante esta longa caminhada, que muitas vezes compartilharam comigo momentos de tristezas, alegrias, angústias e ansiedade, mas que sempre estive ao meu lado me apoiando e me ajudando.

E finalmente agradeço a Deus, e a todos que me ajudaram a vencer essa etapa.

“Algumas pessoas marcam a nossa vida para sempre, umas porque nos vão ajudando na construção, outras porque nos apresentam projetos de sonho e outras ainda porque nos desafiam a construí-los” (Autor desconhecido).

“Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades, lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram conquistadas do que parecia impossível.”

Charles Chaplin

RESUMO

A vitamina D é uma molécula universalmente presente nos seres vivos e, embora chamada de vitamina na realidade é um hormônio esteroide. Pode ser sintetizada na pele a partir da exposição à luz solar, ou proveniente de fontes alimentares, como também de suplementos. Evidências recentes correlacionam níveis insuficientes de vitamina D com um risco aumentado de desenvolvimento de outras patologias não ósseas, como: doenças cardiovasculares, hipertensão, neoplasias, diabetes, esclerose múltipla, demência, artrite reumatoide, doenças infecciosas. Este trabalho busca descrever o comparativo entre a absorção da vitamina D pelo organismo por meio da exposição solar em comparação a suplementação por polivitamínicos. Foi realizada uma revisão da literatura, nas bases de dados *Medline*, *Pubmed*, *Lilacs*, *Scielo* e dos comitês nacionais e internacionais de saúde, dos artigos publicados nos últimos 10 anos, abordando sobre a vitamina D. Os seguintes termos de pesquisa (palavras-chaves e delimitadores) foram utilizados em várias combinações: 1) Vitamina D; 2) Polivitamínicos; 3) Exposição solar; 4) Prevenção e tratamento. Foram encontrados 116 artigos, e destes foram utilizados 76 artigos e 2 teses de doutorado. Conclui-se que níveis insuficientes de vitamina D estão associados com baixas frequências de exposição ao sol, e quantidades ingeridas na dieta e os benefícios conquistados com a suplementação são perdidos após a suspensão do seu uso. Exposições regulares ao sol é a principal forma de obtenção de vitamina D em comparações a outras formas.

PALAVRAS-CHAVE: Vitamina D; Absorção; Exposição Solar; Polivitamínico.

ABSTRACT

Vitamin D is a molecule universally present in living beings and, although called vitamin is actually a steroid hormone. It can be synthesized in the skin from exposure to sunlight or from dietary sources as well as supplements. Recent evidence correlate insufficient vitamin D levels with an increased risk of developing other non-bone pathologies such as: cardiovascular diseases, hypertension, cancer, diabetes, multiple sclerosis, dementia, rheumatoid arthritis, infectious disease. This work seeks to describe on the comparison between the absorption of vitamin D by the body through exposure to sunlight compared to supplementation by multivitamins. A literature review was conducted in Medline, Pubmed, Lilacs, Scielo and national and international health committees of the articles published in the last 10 years, covering about vitamin D. The following search terms (keywords and delimiters) were used in various combinations: 1) Vitamin D; 2) multivitamins; 3) Solar Orientation; 4) prevention and treatment. They found 116 articles, and these were used 76 articles and two doctoral theses. It was concluded that insufficient levels of vitamin D are associated with low frequency of exposure to the sun, and quantities ingested in the diet and the benefits achieved with supplementation are lost after stopping its use regular exposure to the sun is the main way of getting vitamin D in comparison to other forms.

KEYWORDS: Vitamin D; Absorption; Sun Exposure; Multivitamin.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - Funções da Vitamina D.....	18
FIGURA 2 - Estrutura Química do Ergocalciferol (vitamina D2) e do Colecalciferol (vitamina D3).....	21
FIGURA 3 - Fórmulas Estereoquímicas de Vitamina D.....	24
FIGURA 4 - Metabolismo da Vitamina D.....	27
FIGURA 5 – Mecanismo de Ação da Vitamina D.....	28
FIGURA 6 – Percentual de Inadequação de Vitamina D de Acordo Com as Concentrações Plasmáticas de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) em uma População de Indivíduos com Osteoporose Acompanhados em um Ambulatório-Escola.....	44

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – Prevalência de Hipovitaminose D no Brasil.....	31
TABELA 2 - Indicadores de Saúde para Diferentes Concentrações Séricas de 25(OH)D ₃	35
TABELA 3 - Ingestão Diária Recomendada de Vitamina D para Indivíduos.....	38
TABELA 4 -. Quantidade Aproximada de Vitamina D em alguns Alimentos.....	40
TABELA 5 - Medicamentos com Vitamina D3 (colecalfiferol) Isolada Disponíveis no Brasil até o Momento.....	42
TABELA 6 - Doses de Manutenção Diárias de Vitamina D Recomendadas para População Geral e para População de Risco para Deficiência.....	45

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

1,25(OH)₂D - 1,25 dihidroxivitamina D, Calcitriol

25(OH) D - 25-hidroxivitamina D, Calcidiol

7- DHC - 7- deidrocolesterol

DBP - Proteína de Ligação Vitamina D

EAR - Necessidade Média Estimada

HPLC- Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

HPTS - Hiperparatiroidismo Secundário

IOM - Institute of Medicine

iPTH - Paratormônio Sérico Imunoreativo

LC-MS/ MS - Espectrometria de Massa em Sequência, Acoplada a Cromatografia Líquida

Ng/ml - Nanograma por Microlitro

Nmol/ L - Nanomol por Microlitro

PTH - Paratormônio

RDA - Ingestão Dietética Recomendada

RRX - Receptor de Retinóide X

RXR - Ácido Retinóico

U L - Nível Superior Tolerável de Ingestão

UI - Unidade de Medida Internacional

UVB - Raios Ultravioleta Tipo B

VDR - Receptor Nuclear de Vitamina D

VDRE - Elemento Resposta de Vitamina D

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. OBJETIVOS.....	14
2.1 Objetivo Geral.....	14
2.2 Objetivos Específicos.....	14
3. METODOLOGIA.....	15
4. REVISÃO BIBLIOGRAFICA.....	16
4.1 Histórico da Vitamina D	16
4.2 Vitamina D.....	17
4.3 Fisiologia da Vitamina D.....	22
4.4 Metabolismo da Vitamina D.....	26
4.5 Epidemiologia da Vitamina D.....	28
4.6 Métodos de Dosagem Laboratorial e Valores de Referência.....	33
4.7 Efeitos Tóxicos do Excesso de Vitamina D.....	36
4.8 Tratamento	37
5. CONCLUSÃO	47
6. REFERÊNCIAS.....	48

1. INTRODUÇÃO

A vitamina D e seus pró-hormônios têm sido alvo de um número crescente de pesquisas, demonstrando sua função além do metabolismo do cálcio e da formação óssea, incluindo sua interação com o sistema imunológico, o que não é uma surpresa, tendo em vista a expressão do receptor de vitamina D em uma ampla variedade de tecidos corporais como: cérebro, coração, pele, intestino, gônadas, próstata, mamas e células imunológicas, além de ossos, rins e paratireóides (JONES; TWOMEY, 2008).

A vitamina D, ou colecalciferol, é um hormônio esteróide, cuja principal função consiste na regulação da homeostase do cálcio, formação e reabsorção óssea, através da sua interação com as paratireóides, os rins e os intestinos (ARNSON; AMITAL; SHOENFELD, 2007).

A principal fonte da vitamina D é representada pela formação endógena nos tecidos cutâneos após a exposição à radiação ultravioleta B. Uma fonte alternativa e menos eficaz de vitamina D é a dieta, responsável por apenas 20% das necessidades corporais, mas que assume um papel de maior importância em idosos, pessoas institucionalizadas e habitantes de climas temperados. As principais fontes dietéticas são a vitamina D₃ (colecalciferol, de origem animal, presente nos peixes gordurosos de água fria e profunda, como atum e salmão) e a vitamina D₂ (ergosterol, de origem vegetal). Os restantes 80% a 90% são sintetizados endogenamente (BRINGHURST; DEMAY; KRONENBERG, 2008; HOLICK, 2008).

Com o entendimento de vários aspectos da fisiologia da vitamina D a partir de estudos bioquímicos e moleculares, sua forma ativa, a 1 α ,25-dihidroxi-vitamina D (1,25(OH)₂D), foi reconhecida como um hormônio esteroide integrante de um fascinante eixo metabólico: o sistema endocrinológico vitamina D. Esse sistema é formado pelas várias moléculas que compõem o grupo vitamina D, sua proteína carreadora (DBP, vitamin D binding protein), seu receptor (VDR, vitamin D receptor) e pelas diversas enzimas que participam da cascata de reações de ativação e inativação (NORMAN, 2008).

A vitamina D é bastante conhecida pela sua função no desenvolvimento e na manutenção do tecido ósseo, bem como pela manutenção da homeostase normal do cálcio e do fósforo. Porém, evidências recentes sugerem o envolvimento dessa

vitamina em diversos processos celulares vitais, como: diferenciação e proliferação celular, secreção hormonal (por exemplo: insulina), assim como no sistema imune e em diversas doenças crônicas não transmissíveis (SCHUCH; GARCIA; MARTINS, 2009).

Estudos têm relacionado à deficiência de vitamina D com várias doenças autoimunes, incluindo diabetes melito insulino-dependente (DMID), esclerose múltipla (EM), doença inflamatória intestinal (DII), lúpus eritematoso sistêmico (LES) e artrite reumatoide (AR). Diante dessas associações, sugere-se que a vitamina D seja um fator extrínseco capaz de afetar a prevalência de doenças autoimunes (MARQUES et al., 2010).

A vitamina D é tão essencial para saúde como qualquer outro componente nutricional, o reconhecimento da importância da vitamina D na homeostase sistêmica despertou um grande interesse na comunidade científica, evidenciado pelo expressivo número de estudos nessas últimas décadas sobre aspectos moleculares da fisiologia da vitamina D e o impacto causado pelos distúrbios na saúde global dos indivíduos. Apesar desses fatores, algumas questões como qual seria a melhor forma para obter uma dosagem ideal de vitamina D e quais são os problemas que afetam a insuficiência na absorção desta vitamina se tornam de extrema importância para que se possa garantir os benefícios necessários ao nosso organismo. Esses benefícios são possíveis através da exposição solar e por esses motivos que se torna necessário uma reavaliação sobre o valor da exposição ao sol e o quanto o mesmo é valioso para fortalecer a saúde aumentando assim o bem-estar e prolongando a expectativa de vida (HOLICK, 2012).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Descrever o comparativo entre a absorção da vitamina D pelo organismo por meio da exposição solar em comparação a suplementação por polivitamínicos.

2.2 Objetivos Específicos

- Realizar uma revisão bibliográfica enfatizando os diferentes níveis de absorção da vitamina D por diferentes fontes.
- Enfatizar a importância da vitamina D para a manutenção da saúde por meio dos sistemas e células.
- Avaliar a eficácia de absorção da vitamina D fornecida por alimentos e por suplementos.
- Apresentar os problemas relacionados com a carência dessa vitamina.

3. METODOLOGIA

Considerando a natureza e os objetivos deste estudo, trata-se de uma pesquisa bibliográfica, que, é aquela que se efetiva tentando-se resolver um problema ou adquirir conhecimentos a partir do emprego de informações derivado de material gráfico, sonoro ou informatizado, ou seja, a partir principalmente de livros e artigos científicos, nesse tipo de pesquisa são desenvolvidos objetivos que proporcionam uma visão geral acerca de determinado fato (PRESTES, 2003).

Conforme Gil (2002), a pesquisa bibliográfica visa a um levantamento dos trabalhos realizados anteriormente sobre o mesmo tema estudado no momento, podendo identificar e selecionar os métodos e técnicas a serem utilizadas, ou seja, este trabalho tem por objetivo, o enriquecimento científico que trará a muitos.

3.1 Local da Pesquisa

O estudo foi realizado através de acesso disponível via internet e no acervo da biblioteca da Universidade Federal de Campina Grande, Campus de Cuité – PB (UFCG).

3.2 Procedimentos da Pesquisa

Trata-se de uma revisão da literatura de forma sistemática, nas bases de dados *Medline*, *Pubmed*, *Lilacs*, *SciELO* e dos comitês nacionais e internacionais de saúde, dos artigos publicados nos últimos 10 anos abordando sobre a vitamina D. Os seguintes termos de pesquisa (palavras-chaves e delimitadores) foram utilizados em várias combinações: 1) Vitamina D; 2) Polivitamínicos; 3) Exposição solar; 4) Prevenção e tratamento. A pesquisa bibliográfica incluiu artigos originais, artigos de revisão, editoriais e diretrizes escritos nas línguas inglesa e portuguesa. Foram encontrados 116 artigos, e destes foram utilizados 76 artigos e 2 teses de doutorado.

4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1 Histórico da Vitamina D

Com a revolução industrial na Inglaterra, várias famílias imigraram da vida rural para o trabalho nas fábricas das cidades industriais, e o raquitismo converteu-se em uma epidemia por toda a Europa. Durante o século XIX, casos esporádicos de tratamentos para o raquitismo foram reportados, mas de pouca eficácia. Em 1882, por exemplo, um médico polonês observou que as crianças em Varsóvia padeciam de raquitismo grave, e que essa doença era praticamente desconhecida nas zonas rurais. Após pesquisar durante algum tempo crianças da cidade e da zona rural, o médico concluiu que os banhos de sol curavam a enfermidade. Cinco anos mais tarde, um pesquisador francês reportou cura entre aqueles a quem foi administrado um remédio caseiro, o óleo de fígado de bacalhau. Nenhum destes tratamentos, porém, chamou muita atenção, em parte porque o conhecimento médico era que os indivíduos necessitavam somente de quantidades suficientes de proteínas, lipídeos e carboidratos para a manutenção da saúde. Mas, em pouco tempo, pesquisadores que estudaram as causas da pelagra e do beribéri começaram a suspeitar que esses macronutrientes pudessem não ser a solução e que, na realidade, havia mais sobre os alimentos comuns do que aparentava ter (PETERS, 2014).

Elmer V. McCollum, ao se inteirar dos experimentos de Mellanby, decidiu levá-los mais adiante. Estudando também a vitamina A, ele observou que, aquecendo e oxigenando o óleo de fígado de bacalhau, este deixava de curar a xeroftalmia, mas, para surpresa de todos, continuou sendo eficaz contra o raquitismo. Aparentemente, o responsável era um nutriente essencial desconhecido. Na publicação de suas pesquisas em 1922, McCollum seguiu o nome das vitaminas em ordem alfabética e, como recentemente haviam sido descobertas e nomeadas as vitaminas A, B e C, ele chamou esse novo milagre de “Vitamina D” (MARTINS, 2007).

Os cientistas determinaram que a radiação ultravioleta da luz do sol era o que estimulava a produção da vitamina D pelo corpo humano. Eles deduziram que essa produção era importante por diversas razões de saúde. Com base nos achados de

que a vitamina D gerada pela exposição ao sol melhorava a saúde óssea, as indústrias de leite e derivados da Europa e dos Estados Unidos começaram a enriquecer o leite com vitamina D. Foi iniciada uma corrida maluca, e os fabricantes enriqueceram exaustivamente produtos alimentícios e bebidas com a vitamina D. Produtos como o pão branco de forma, a salsicha para cachorro – quente, refrigerante e até mesmo a cerveja eram vendidos com a promessa de suprimento de vitamina D (HOLICK, 2012).

A descoberta desta vitamina ocorreu no início do século vinte, e acredita-se que essa molécula desempenhou um papel fundamental na seleção, que isolou as várias etnias humanas cuja pele era mais ou menos pigmentada, e também a sua presença ou ausência condicionou a sobrevivência ou declínio de certas populações (UNGER, 2009).

4.2 Vitamina D

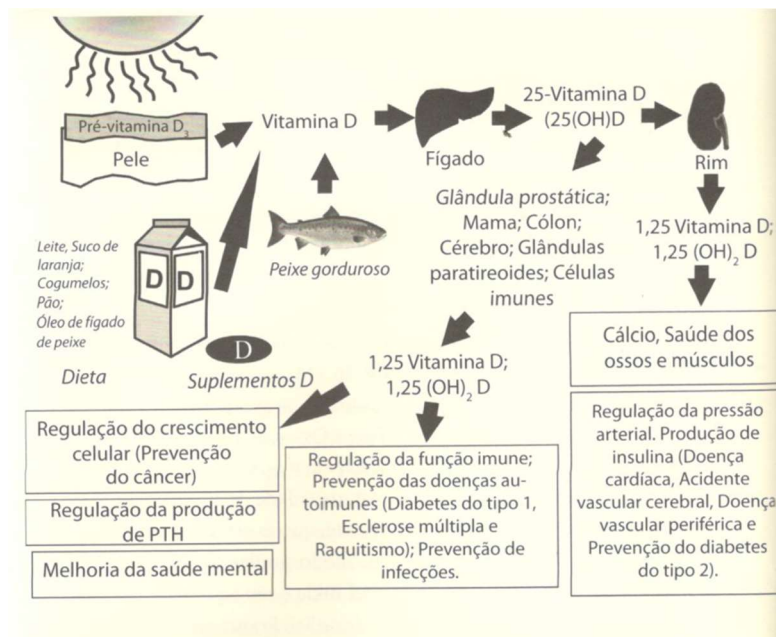
A vitamina D é uma substância lipossolúvel, que se apresenta de duas formas: vitamina D₂ ou vitamina D₃, encontrada em plantas e alguns peixes, ou sintetizada na pele através da luz solar, respectivamente. A deficiência desta vitamina pode auxiliar no aparecimento e agravamento de diversas patologias. A hipovitaminose D é prevalente em indivíduos idosos, contudo, pode estar presente em qualquer faixa etária e está relacionada com doenças cardiovasculares, doenças autoimunes, câncer e doenças metabólicas. A produção cutânea de vitamina D é modulada pela estação, latitude, período do dia, pigmentação da pele, idade e uso de filtro solar. Sua forma ativa 1,25(OH)₂D exerce diversas funções no organismo, como na saúde óssea, homeostasia, metabolismo celular, regulação do sistema imune, cardiovascular e esquelético. Atualmente, sua deficiência é vista como um problema de saúde pública em todo o mundo (OLIVEIRA et al., 2014).

Inicialmente, a vitamina D foi identificada como vitamina tradicional, que podemos obter somente a partir dos alimentos. Mas, ao contrário de vitaminas essenciais como A, E e C, que os seres humanos têm de obter diretamente dos alimentos, a vitamina D pode ser produzida pelo organismo, por meio de uma reação fotossintética ao expor a pele à luz solar (PETERS, 2014).

A vitamina D e seus pró-hormônios demonstram sua função além do metabolismo do cálcio e da formação óssea, incluindo sua interação com o sistema

imunológico, o que não é uma surpresa, tendo em vista a expressão do receptor de vitamina D em uma ampla variedade de tecidos corporais como cérebro, coração, pele, intestino, gônadas, próstata, mamas e células imunológicas, além de ossos, rins e paratireoides (**FIGURA 1**) (MARQUES et al., 2010).

FIGURA 1 – Funções da Vitamina D.



Fonte: HOLICK, 2012.

A $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$, por meio de suas ações no intestino, rim, osso e glândulas paratireoides, é um hormônio fundamental para a homeostase do cálcio e o desenvolvimento de um esqueleto saudável. Além disso, receptores desse hormônio podem ser encontrados em quase todos os tecidos do organismo, e outras ações não relacionadas ao metabolismo mineral têm sido imputadas a ele (PETERS, 2014).

Na homeostase do cálcio, a vitamina D é essencial para uma eficiente utilização do cálcio e do fósforo pelo organismo. Quando os níveis séricos de cálcio diminuem, a glândula paratireoide secreta paratormônio (PTH). A elevação desse hormônio aumenta a atividade da enzima 1-hidroxilase no rim, levando a um incremento da produção do calcitriol, para que o cálcio sérico seja normalizado por meio: do aumento da eficiência do intestino delgado na absorção desse mineral provindos da dieta. O calcitriol aumenta a absorção de cálcio no intestino delgado, principalmente no duodeno e no jejuno, e também a de fósforo dietético ao longo do intestino curto, mas principalmente no jejuno e no íleo; do aumento da reabsorção

de cálcio filtrado pelos rins; da mobilização de cálcio dos ossos quando não há cálcio dietético suficiente para manter os níveis séricos de cálcio normais. O PTH irá mobilizar os monócitos da medula óssea para formar osteoclastos maduros. Esses osteoclastos serão estimulados, por uma variedade de citocinas e outros fatores, a aumentar a mobilização do estoque de cálcio dos ossos (HOLICK, 2008).

Proliferação e diferenciação celular, a proliferação celular é a divisão rápida de células; já a diferenciação celular é o resultado da especialização das células em funções específicas. Em geral, a diferenciação celular leva à diminuição da proliferação. Enquanto a proliferação celular é essencial para o crescimento e a especialização, uma descontrolada proliferação das células associada a mutações específicas pode acarretar doenças como o câncer. É consenso que a $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ é um potente hormônio antiproliferativo e pró-diferenciativo. Portanto, a vitamina D inibe a proliferação e estimula a diferenciação celular (PLUDOWSKI et al., 2013).

No sistema imune a $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ é um potente modulador do sistema imune. O VDR pode ser encontrado em diferentes células do sistema imune, como linfócitos, monócitos, macrófagos e células dendríticas. De maneira geral, o efeito da vitamina D no sistema imunológico se traduz em aumento da imunidade inata associado a uma regulação multifacetada da imunidade adquirida. Tem sido demonstrada uma relação entre a deficiência de vitamina D e a prevalência de algumas doenças autoimunes, como diabetes melito insulino-dependente, esclerose múltipla, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico e doença inflamatória intestinal (MARQUES et al.; 2010).

Sugere-se que a vitamina D e seus análogos não só previnam o desenvolvimento de doenças autoimunes como também poderiam ser utilizados no seu tratamento. A suplementação de vitamina D tem-se mostrado terapeuticamente efetiva em vários modelos animais experimentais, como encefalomielite alérgica, artrite induzida por colágeno, diabetes melito tipo 1, doença inflamatória intestinal, tireoidite autoimune e LES (ARNSON; AMITAL; SHOENFELD, 2007).

Estudos epidemiológicos mostram associação entre baixos níveis de 25-OHD_3 e risco aumentado para o desenvolvimento de alguns tipos de cânceres, sendo os mais estudados os de mama, colorretal e de próstata, cujas células expressam a 1-hidroxilase. Como a $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ também tem ação inibitória na angiogênese (provavelmente pela inibição do fator de crescimento endotelial

vascular), que é um processo fundamental para o crescimento de tumores sólidos, acredita-se que essa atividade antiangiogênica seja um dos mecanismos responsáveis por sua capacidade tumoral supressiva (CASTRO, 2011).

Há várias evidências de que a vitamina D participa de dois aspectos importantes da função neuromuscular: a força muscular e o equilíbrio. Especialmente no que se refere à célula muscular esquelética, sabe-se que a vitamina D atua por meio de um receptor específico, exercendo ações que envolvem desde a síntese proteica até a cinética de contração muscular, que repercutem na capacidade de realizar movimentos rápidos, evitando quedas (HOLICK et al., 2011).

Várias células que compõem o sistema cardiovascular expressam a 1-hidroxilase e/ou o VDR, como as células musculares lisas e endoteliais dos vasos sanguíneos, miócitos, e as células justaglomerulares do néfron (produtoras de renina). A $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ 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 (CASTRO, 2011).

Embora seja denominada vitamina, conceitualmente se trata de um pré-hormônio. Juntamente com o paratormônio (PTH), ambos atuam como importantes reguladores da homeostase do cálcio e do metabolismo ósseo (MAEDA et al., 2014).

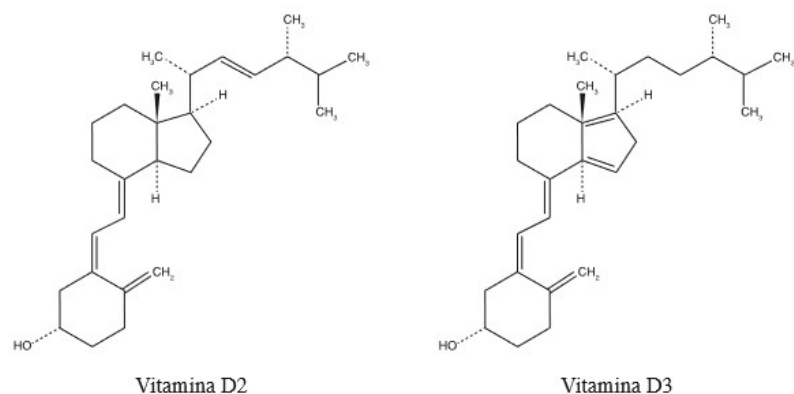
A vitamina D pode ser obtida através de produção endógena (por exposição solar) e obtenção exógena (dieta e alimentos fortificados). Evidências demonstram uma alta prevalência de insuficiência e deficiência dessa vitamina, principalmente em sua forma de armazenamento [25- hidroxivitamina D; Calcitriol; $25\text{(OH)}\text{D}$; 25 vitamina D], sendo que essa redução é influenciada por diversos fatores, como idade, altitude, pigmentação da pele, tempo de exposição solar e ingestão alimentar. A forma ativa da vitamina D [$1,25\text{-dihidroxivitamina D}$; calcitriol; $1,25\text{(OH)}_2\text{D}$] age diretamente no metabolismo do cálcio e homeostase óssea e a diminuição desse metabólito é relacionada com o desenvolvimento de osteomalácia, osteoporose, raquitismo e risco aumentado de fraturas. A concentração de 25 vitamina D é considerada fator determinante na fisiopatologia do hiperparatiroidismo secundário (HPTS) (UNGER, 2009).

Vitamina D é um nome genérico e indica uma molécula composta por 4 anéis (A,B,C e D) com diferentes cadeias laterais. Os anéis são derivados do colesterol, que forma a estrutura básica dos esteroides. Tecnicamente, a vitamina D é

classificada como um seco-esteróide, pois apresenta um dos anéis clivados (CHIELLINI; DELUCA, 2011).

Existem várias formas químicas da vitamina D (**FIGURA 2**). As duas formas principais são a vitamina D2 (ou ergocalciferol) e a vitamina D3 (ou colecalciferol). A vitamina D2 é obtida da irradiação ultravioleta do ergosterol (esterol da membrana de fungos e invertebrado) e é encontrada naturalmente em leveduras e cogumelos expostos à luz solar. A vitamina D3 é obtida da irradiação ultravioleta do precursor do colesterol 7-dihidrocolesterol (naturalmente presente na pele de animais ou no leite) sendo sintetizada na pele e encontrada naturalmente nos peixes gordos como o salmão, a cavala, e o arenque (ALVES et al., 2013).

FIGURA 2 - Estrutura Química do Ergocalciferol (vitamina D2) e do Colecalciferol (vitamina D3).



Fonte: PETERS, 2014.

Além dos seus efeitos no metabolismo fosfocálcico, evidências recentes correlacionam níveis insuficientes de vitamina D com um risco aumentado de desenvolvimento de outras patologias não ósseas. O nível sérico de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) é o melhor indicador do conteúdo corporal de vitamina D ao refletir a vitamina obtida a partir da ingestão alimentar e da exposição à luz solar, bem como a conversão de vitamina D a partir dos depósitos adiposos no fígado. Os níveis de 25(OH)D constituem um espectro contínuo de suficiência de vitamina D (ALVES et al., 2013).

Os diferentes efeitos da vitamina D são mediados por vários receptores em diferentes localizações, que regulam mais de 200 genes. Além dos receptores presentes no intestino e no osso, receptores de vitamina D foram identificados no cérebro, próstata, mama, cólon, células do sistema imunitário, do músculo liso vascular e em miócitos cardíacos. Valores plasmáticos suficientes de vitamina D

são, portanto, fundamentais para manter uma boa saúde em geral (WANG et al., 2008).

No entanto, a distribuição quase universal dos receptores de vitamina D nas células humanas sugere que ela esteja envolvida na homeostase sistêmica. Assim, a deficiência de vitamina D tem sido tópico de marcante interesse da comunidade científica, e a busca por informações sobre seu papel em pacientes críticos é cada vez maior (ALVES et al., 2015).

4.3 Fisiologia da Vitamina D

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 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (BOUILLON et al., 2008).

Durante a exposição solar, os fótons UVB penetram na epiderme e produzem uma fragmentação fotoquímica para originar o pré-colecalciferol. Segue-se uma isomerização dependente da temperatura, que converte esse intermediário em vitamina D (ou colecalciferol). O colecalciferol é transportado para o fígado pela DBP (proteína ligadora da vitamina D). Esta ligação ocorre porque os metabólitos de vitamina D são moléculas lipossolúveis que devem ser transportados no plasma por proteínas plasmáticas. A DBP é uma proteína de alta afinidade, reduzindo metabolismo hepático e excreção biliar, o que resulta em uma meia-vida longa. Sua concentração plasmática é vinte vezes maior que a concentração de metabólitos de vitamina D (HOLICK et al., 2011).

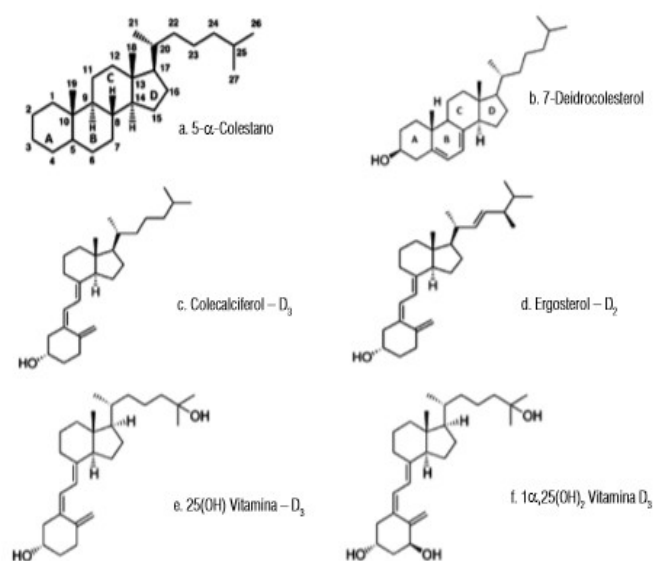
A vitamina D entra na circulação e é transportada para o fígado, unida à proteína ligante da vitamina D (DBP). No fígado, ocorre à primeira hidroxilação para a $25(\text{OH})\text{D}$, que será secretada no plasma. Para se tornar ativa, a $25(\text{OH})\text{D}$ é metabolizada pela enzima 25-hidroxivitamina D 1α -hidroxilase (CYP27B1) nos rins, formando $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. A produção desse metabólito é controlada principalmente pela concentração de paratormônio (PTH), cálcio e fósforo séricos (SCHUCH; GARCIA; MARTINS, 2009).

Os efeitos biológicos da forma ativa da vitamina D são mediados pelo VDR, presente nos principais sítios de ação da vitamina D, como rim, glândulas paratireóides, intestino e osso. No núcleo das células-alvo, a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ se associa ao VDR. Esse complexo se liga ao receptor de ácido retinoico (RXR), formando heterodímeros que atuam nos elementos-resposta da vitamina D (VDRE), iniciando, assim, a cascata de interações moleculares que modulam a transcrição de genes específicos (KIMBALL; FULEIHAN; VIETH, 2008).

O termo vitamina D engloba um grupo de moléculas secosteroides derivadas do 7-deidrocolesterol (7-DHC) interligadas através de uma cascata de reações fotolíticas e enzimáticas que acontecem em células de diferentes tecidos. Sob essa denominação ampla abrangem-se tanto o metabólito ativo ($1\alpha,25$ -dihidroxi-vitamina D ou calcitriol) como seus precursores (entre eles a vitamina D₃ ou colecalciferol, vitamina D₂ ou ergosterol e a 25-hidroxivitamina D ou calcidiol) e os produtos de degradação, os quais ainda podem manter alguma atividade metabólica. Com o entendimento de vários aspectos da fisiologia da vitamina D a partir de estudos bioquímicos e moleculares, sua forma ativa, a $1\alpha,25$ -dihidroxi-vitamina D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$), foi reconhecida como um hormônio esteroide integrante de um fascinante eixo metabólico: o sistema endocrinológico vitamina D. Esse sistema é formado pelas várias moléculas que compõem o grupo vitamina D, sua proteína carreadora (DBP, vitamin D binding protein), seu receptor (VDR, vitamin D receptor) e pelas diversas enzimas que participam da cascata de reações de ativação e inativação. Outra variável que está envolvida nessa etapa inicial de ativação da vitamina D é a quantidade de melanina na pele do indivíduo. Esse pigmento também compete pelo fóton da radiação UVB nos comprimentos de onda entre 290 e 315 nm, diminuindo a disponibilidade de fótons para a fotólise do 7-DHC. A absorção do fóton UVB pelo 7-DHC promove a quebra fotolítica da ligação entre os carbonos 9 e 10 do anel B do ciclo pentanoperidrofenantreno, formando uma molécula secosteroide, que é caracterizada por apresentar um dos anéis rompidos. Essa nova substância, a pré-vitamina D₃, é termoinstável e sofre uma reação de isomerização induzida pelo calor, assumindo uma configuração espacial mais estável, a vitamina D₃ (ou colecalciferol). A energia estérica dessa nova conformação tridimensional da molécula a faz ser secretada para o espaço extracelular e ganhar a circulação sanguínea (CASTRO, 2011).

As formas D2 e D3 diferem apenas pela presença de uma ligação dupla adicional e um grupo metil incorporados à longa cadeia lateral da forma biológica denominada D2 (**FIGURA 3**). As duas formas possuem potências biológicas equivalentes e são ativadas de modo igualmente eficientes pelas hidroxilases em seres humanos. Entretanto, existe controvérsia sobre a bioequivalência dessas formulações na suplementação (HOLICK, 2013).

FIGURA 3 - Fórmulas Estereoquímicas da vitamina D.



Fonte: CASTRO, 2011.

Ao alcançarem o fígado, as vitaminas D2 e D3 sofrem hidroxilação no carbono 25, mediada por uma enzima microsossomal da superfamília do citocromo P450 (CYP450) denominada CYP2R1, dando origem a 25-hidroxivitamina D ou calcidiol (25(OH)D₃ e 25(OH)D₂). A CYP2R1 é uma enzima microsossomal expressa preferencialmente no fígado, mas também presente nas células testiculares (BLOMBERG et al., 2010).

A 25(OH)D, acoplada à DBP, é transportada a vários tecidos cujas células contêm a enzima 1- α -hidroxilase (CYP27B1), uma proteína mitocondrial da família do CYP450 que promove hidroxilação no carbono 1 da 25(OH)D, formando a 1- α ,25-diidroxi-vitamina D [1,25(OH)₂D ou calcitriol], que é a molécula metabolicamente ativa. A CYP27B1 é expressa nas células dos túbulos renais proximais, onde a grande parte do calcitriol necessário ao metabolismo sistêmico é sintetizada. A

DBP, junto com seus ligantes, apresenta uma alta taxa de recaptação pelas células dos túbulos proximais, o que evita perda urinária dos metabólitos do grupo da vitamina D e concentra a 25(OH)D nos túbulos renais, onde será necessário para a conversão em 1,25(OH)₂D (NORMAN, 2008).

A principal fonte da vitamina D é representada pela formação endógena nos tecidos cutâneos após a exposição à radiação ultravioleta B. Uma fonte alternativa e menos eficaz de vitamina D é a dieta, responsável por apenas 20% das necessidades corporais, mas que assume um papel de maior importância em idosos, pessoas institucionalizadas e habitantes de climas temperados. Quando exposto à radiação ultravioleta, o precursor cutâneo da vitamina D, o 7-desidrocolesterol, sofre uma clivagem fotoquímica originando a pré-vitamina D₃. Essa molécula termolábil, em um período de 48 horas, sofre um rearranjo molecular dependente da temperatura, o que resulta na formação da vitamina D₃ (colecalciferol). A pré-vitamina D₃ também pode sofrer um processo de isomerização originando produtos biologicamente inativos (luminosterol e taquisterol) e esse mecanismo é importante para evitar a superprodução de vitamina D após períodos de prolongada exposição ao sol. O grau de pigmentação da pele é outro fator limitante para a produção de vitamina D, uma vez que peles negras apresentam limitação à penetração de raios ultravioleta (BRINGHURST; DEMAY; KRONENBERG, 2008).

No sangue, a vitamina D circula ligada principalmente a uma proteína ligadora de vitamina D, embora uma pequena fração esteja ligada à albumina. No fígado, sofre hidroxilação, mediada por uma enzima citocromo P450, e é convertida em 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] que representa a forma circulante em maior quantidade, porém biologicamente inerte (ARNSON; AMITAL; SHOENFELD, 2007).

A etapa de hidroxilação hepática é pouco regulada, de forma que os níveis sanguíneos de 25(OH)D refletem a quantidade de vitamina D que entra na circulação, sendo proporcional à quantidade de vitamina D ingerida e produzida na pele (LEVENTIS; PATEL, 2008).

A etapa final da produção do hormônio é a hidroxilação adicional que acontece nas células do túbulo contorcido proximal no rim, originando a 1,25-desidroxivitamina D [1,25(OH)₂D₃], sua forma biologicamente ativa (ARNSON; AMITAL; SHOENFELD, 2007).

Reconhece-se, atualmente, a existência da hidroxilação extra renal da vitamina D, originando a vitamina que agiria de maneira autócrina e parácrina, com funções de inibição da proliferação celular, promoção da diferenciação celular e regulação imunológica. A regulação da atividade da 1- α -hidroxilase renal é dependente da ingestão de cálcio e fosfato, dos níveis circulantes dos metabólitos da 1,25(OH) $_2$ D $_3$ e do paratormônio (PTH). Por outro lado, a regulação da hidroxilase extra renal é determinada por fatores locais, como a produção de citocinas e fatores de crescimento, e pelos níveis de 25(OH)D, tornando essa via mais sensível à deficiência de vitamina D (LEVENTIS; PATEL, 2008).

4.4 Metabolismo da Vitamina D

No fígado, a vitamina D é hidroxilada formando a 25-hidroxivitamina D (calcidiol; 25 vitamina D) pela enzima 25-hidroxilase presente na mitocôndria hepática. Ao longo do tempo, foi considerado controverso se a 25 hidroxilação da vitamina D é realizada por uma ou duas enzimas e qual a localização desta enzima nas frações mitocondriais ou microsomas do fígado (JONES, 2007).

A 25 vitamina D apesar de apresentar pouca atividade biológica é a forma mais abundante e, portanto, o marcador do status de vitamina D em humanos. Este metabólito não sofre regulação hormonal, sendo substrato dependente como consequência, o aumento na ingestão de vitaminas D e/ou síntese cutânea acarreta um aumento de produção da vitamina D (HOLICK, 2007).

Para se tornar ativa a 25 vitamina D sofre nova hidroxilação no carbono 1 por outra enzima, a 1- α - hidroxilase, presente principalmente nos rins. As células da paratiroide expressam a enzima 1 α -hidroxilase e podem sintetizar a forma ativa, a 1,25(OH) $_2$ D intracelularmente, a partir do pool sérico de 25(OH)D (BOUILLON et al., 2008).

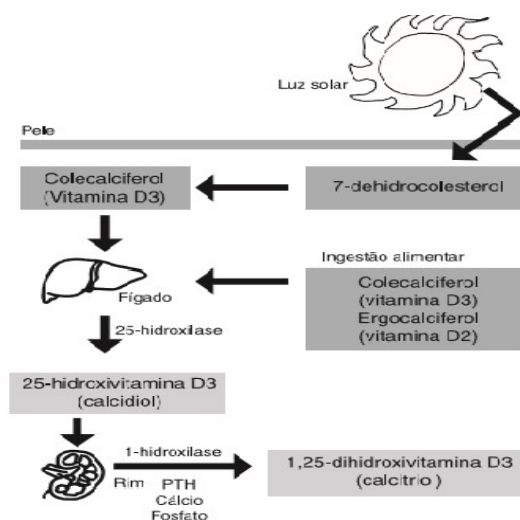
As membranas celulares dos organismos responsivos a vitamina D contêm também uma segunda enzima, a 24 – hidroxilase, que converte a 25 vitamina D em 24,25 dihidroxivitamina D, considerando um metabólito inativo (HOLICK, 2007).

A 24- hidroxilação da 25 vitamina D e 1,25(OH) $_2$ D é o primeiro mecanismo e passo inicial da cascata metabólica de inativação e degradação dos metabólitos de vitamina D. Sabe - se que a 24 – hidroxilase é principalmente regulada pelo paratormônio (PTH) e a 1,25 (OH) $_2$ D (UNGER, 2009).

Após o catabolismo da $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ em compostos hidrossolúveis, a vitamina D é excretada principalmente através da bile e da urina. O mecanismo de conversão da $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ em compostos biologicamente inativos e excretáveis previne a intoxicação por vitamina D e auxilia na regulação da calcemia (HOLICK, 2007).

O ponto mais importante na regulação do sistema endócrino da vitamina D ocorre no rim, por meio do controle rigoroso da atividade da enzima 1-hidroxilase. A produção do calcitriol pode ser modulada de acordo com as concentrações de cálcio e outras necessidades endócrinas do organismo. Os principais fatores que regulam a produção do calcitriol são a própria concentração da $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$, o paratormônio (PTH), e as concentrações séricas do cálcio e fosfato (**FIGURA 4**). O calcitriol também pode ser produzido em diversos outros tecidos do organismo. Os efeitos biológicos da $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ são mediados pelo fator de transcrição nuclear conhecido como receptor de vitamina D (VDR) (WACKER; HOLICK, 2013).

FIGURA 4 – Metabolismo da Vitamina D.

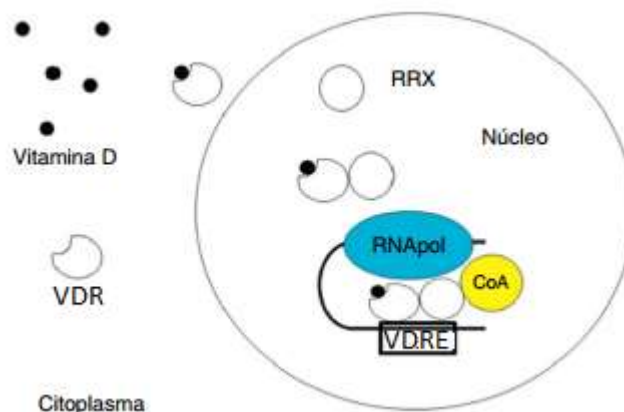


Fonte: WACKER; HOLICK, 2013.

A ligação entre a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ e o VDR induz à heterodimerização com RXR; o complexo VDR/RXR modula tanto positiva quanto negativamente a expressão de muitos genes a jusante e liga regiões específicas de DNA - VDRE. Co-repressores e co-ativadores podem contribuir para a atividade do complexo VDR / RXR. A forma ativa da vitamina D alcança o citoplasma, onde se liga ao VDR, induzindo à translocação nuclear e a uma associação com o RXR (receptor de retinoide X). Assim, cria um complexo de transcrição em conjunto com a RNA polimerase (RNAPol) e um coativador (CoA) capaz de induzir ou reprimir a transcrição de genes

(**FIGURA 5**) Esse complexo reconhece sequências específicas de DNA, também conhecidas como VDRE (MEYER; PIKE, 2013).

FIGURA 5 – Mecanismo de ação da vitamina D.



Fonte: MEYER; PIKE, 2013.

4.5 Epidemiologia da deficiência de vitamina D.

Uma série de avaliações epidemiológicas mostram que uma significativa parcela da população mundial, independente da idade, etnia e da localização geográfica, apresenta baixos níveis de vitamina D (HAGENAU et al., 2009).

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. Esse ângulo de incidência da luz solar sobre a Terra (zênite solar) também se modifica ao longo das estações do ano, sendo maior nos meses de inverno quando a quantidade de raios UVB que atinge a superfície terrestre é menor. Dessa forma, a quantidade de raios UVB que atinge a pele dos indivíduos é uma função inversa da latitude e é menor nos meses de inverno (LOOKER, 2007).

Estudos realizados nos Estados Unidos mostram que $\frac{3}{4}$ da população branca e 90% das populações negra, hispânica e asiática daquele país têm baixas concentrações sanguíneas de vitamina D. Estima-se que mais de 1 bilhão de pessoas no mundo tenham níveis baixos de vitamina D, o que parece configurar

uma verdadeira “epidemia” de hipovitaminose D, com possíveis consequências graves para a saúde pública (UNGER, 2009).

Estudos feitos na Índia, nos Estados Unidos, em Bangladesh, na Coreia e em outras partes do mundo identificaram que muitas crianças no mundo nascem com baixas reservas de vitamina D devido à alta deficiência de vitamina D materna, com elevada prevalência de deficiência/insuficiência de 25(OH)D, variando de 22,3% a 73,6% e, portanto, em risco de raquitismo (JAIN et al., 2011).

Inicialmente, acreditava-se que países ensolarados e de menor latitude, como o Brasil, não apresentavam deficiência de vitamina D. Em uma revisão sistemática realizada entre julho e agosto de 2011, com o objetivo de avaliar a prevalência da deficiência de vitamina D na América Latina, descobriram que existem vários estudos locais mostrando alta prevalência de deficiência de vitamina D em diferentes faixas etárias (BRITO; MUJICA, 2011).

Estudos mostram uma elevada prevalência dessa doença em várias regiões geográficas, incluindo o Brasil. Pode acometer mais de 90% dos indivíduos, dependendo da população estudada (MITHAL et al., 2009).

Em mulheres na pós-menopausa, a prevalência de insuficiência ou deficiência de vitamina D tem sido acima de 60%, assim como em pacientes hospitalizados (LIPS et al., 2006).

Em adolescentes saudáveis, ocorre insuficiência de vitamina D em 60% da amostra. (PETERS et al., 2009).

No Brasil, não há estudo nacional com amostra representativa avaliando o estado nutricional da vitamina D. No entanto, na última década, vários estudos locais demonstraram deficiência ou insuficiência dessa vitamina em homens e mulheres, de diferentes faixas etárias e regiões do país, corroborando os achados de baixo consumo dietético da vitamina D e menor exposição aos raios solares UVB (PETERS, 2014).

Mais recentemente, avaliando indivíduos de uma amostra representativa da cidade de São Paulo, mostraram que a maior concentração de 25-OHD3 foi observada no outono (20,7 ng/mL) e a menor no verão (12,0 ng/mL). Também foi observado que gênero, índice de massa corporal, atividade física, álcool e tabagismo, estágio de vida, renda familiar, cor da pele, circunferência da cintura e época do ano podem explicar 22% da variabilidade de 25-OHD3 (MARTINI et al., 2013).

A insuficiência de vitamina D constitui hoje uma epidemia não reconhecida em várias populações de todo o mundo. Sabe-se que níveis séricos de 25(OH) vitamina D, ditos normais, nem sempre refletem concentrações suficientes para manutenção da saúde óssea e muscular, podendo inclusive aumentar o risco de doenças não osteomusculares, como neoplasias ou doenças inflamatórias e cardiovasculares (PITAS et al., 2007).

A hipovitaminose D é um problema de saúde mundial e o Brasil está inserido nesse cenário, apresentando também uma elevada prevalência de hipovitaminose D na população. Os principais estudos brasileiros e dois multinacionais que incluíram o Brasil, publicados na última década a prevalência de hipovitaminose D no Brasil (**TABELA 1**). De forma geral, em várias regiões do Brasil, os estudos indicam valores subótimos de vitamina D, verificando-se alta prevalência de hipovitaminose D em diversas faixas etárias. A maioria dos estudos abordou principalmente idosos e mulheres na pós-menopausa que são populações de risco para osteoporose (MAEDA et al., 2014).

Neves, 2012 (75)	91	Idosos com HAS, > 60 anos, 81 M e 10 H	69 ± 7	João Pessoa, PB 7°S	Adequados: 44,8 ± 12,5 Inadequados: 24,0 ± 3,5	< 20 < 30	4 33	Sem suplementação
Santos, 2013 (66)	234	Adolescentes 7-18 anos	13,0 ± 1,9	Curitiba, PR 25°	Variou de 20,8 a 22,0 nos tercís estudados	< 30 < 20	90,6 63,7	Sem suplementação
Oliveira, 2013 (65)	160	Adolescentes, 15-17 anos, 71 M e 89 H	16	Juiz de Fora, MG 21°S	-	≤ 10 ≤ 30	1,3 70,6	Ingestão média diária de 88 UI
Maeda, 2013 (69)	591	Voluntários, 17-100 anos, 388 M e 203 H	Institucionalizados: 76,2 ± 9,0 Comunidade: 79,6 ± 5,3 Exercício: 67,6 ± 5,4 Jovens: 23,9 ± 2,8	São Paulo, SP 23°S	Institucionalizados: 15,0 ± 11,9 Comunidade: 19,8 ± 11,0 Exercício: 31,5 ± 12,4 Jovens: 34,5 ± 14,0	< 10 < 20 < 30	19 47 73	6% com suplementação oral: 200-400 UI
Arantes, 2013 (76)	1.933	Mulheres na pós-menopausa com baixa massa óssea, 60-85 anos	67 ± 5	Latitude 8°S-33°S	27,2 ± 8,4	≤ 30	68,3	Parâmetros não avaliados
Martini, 2013 (81)	636	Adolescentes, adultos e idosos	-	São Paulo, SP 23°S	H: 16,7 M: 19,2	< 20	-	Ingestão variou de 108 a 140 UI/d
Cabral, 2013 (82)	284	Homens, avaliado fototipo de pele	69,4 ± 6,5	Recife, PE 8°S	28,0 ± 13,6	< 20 < 30	31,5 66,7	2,5% tomavam suplementos

Fonte: MAEDA et al., 2014.

Do mesmo modo, em doenças autoimunes, como o lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide e doença inflamatória intestinal, o achado de insuficiência de vitamina D também tem sido relatado, especialmente naqueles com maior atividade da doença (BORBA et al., 2009).

Além disso, a insuficiência/deficiência de vitamina D também é uma constante em pacientes com insuficiência renal crônica em tratamento conservador não dialítico, bem como naqueles submetidos à cirurgia bariátrica e epiléticos jovens em uso crônico de anticonvulsivantes (CUPPARI; CARVALHO; DRAIBE, 2008).

Estudos demonstram que deficiências de minerais, oligoelementos e vitaminas são comuns em portadores de diabetes mellitus tipo II, sendo a deficiência de vitamina D a mais comum, chegando a 60% em alguns casos (GERASIMIDIS; MCGROGAN; EDWARDS, 2011).

4.6 Métodos de Dosagem Laboratorial e Valores de Referência

No início do século, a hipovitaminose D era diagnosticada apenas nas fases mais tardias da doença, quando os indivíduos já apresentavam raquitismo ou osteomalacia. Na década de 70, começaram a surgir os primeiros ensaios laboratoriais com capacidade de medir os metabólitos da vitamina D (PREMAOR et al., 2008).

O diagnóstico correto para hipovitaminose D e a identificação de fatores de melhora ou piora podem colaborar para a elaboração de estratégias mais eficazes para o tratamento das populações de risco, como idosos e mulheres na pós-menopausa (MAEDA et al., 2014).

Atualmente, os métodos ideais para dosagem de 25(OH)D3 são os baseados na cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) ou na cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massa em sequência (LC-MS/MS). Na prática, porém, os imunoenaios automatizados são os métodos mais comumente utilizados pelos laboratórios clínicos. Esse método dosa concomitantemente as vitaminas 25(OH)D2 e 25(OH)D3. Já o HPLC e a espectrometria de massa têm a capacidade de distinguir as duas formas, fornecendo resultados distintos para cada uma das frações (SCHUCH; GARCIA; MARTINS, 2009).

A concentração sérica de 25(OH)D circulante é o melhor método para se avaliar a vitamina D. Apesar disso, existem controvérsias em relação ao melhor método para a avaliação da 25(OH)D. Alguns fatores devem ser considerados, como a falta de um controle regulatório fisiológico preciso (feedback), a variabilidade dos métodos e padrões, a inclusão de metabólitos contaminantes na análise, entre outros. O radioimunoensaio utilizado no passado subestimava os níveis de 25(OH)D quando os níveis dominantes eram de 25(OH)D2, substituído por imunoenaios automatizados quimioluminescentes que tendem a ter resultados mais elevados, ou ensaios imunoenzimáticos que medem a 25(OH)D total, combinação da vitamina D2 (25(OH)D2) e vitamina D3 (25(OH)D3) (LAI et al., 2010).

Os métodos que não empregam detecção imunológica direta são a cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) acoplada à espectrometria de massa (LC-MS), que podem distinguir níveis individuais de 25(OH)D2 e 25(OH)D3 e são considerados o padrão-ouro de avaliação, utilizados como referência (EL-KHOURY; REINEKS; WANG, 2011).

Tanto a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ como a $25(\text{OH})\text{D}$ circulam predominantemente ligadas a proteínas e podem ser mensuradas. Entretanto, para avaliar o status de vitamina D, utilizase a medida do nível sérico total da $25(\text{OH})\text{D}$, incluindo ambas as formas D3 e D2. Seus resultados podem ser expressos em nanograma por mililitro (ng/mL) ou nanomol por litro (nmol/L). Basta multiplicar o valor expresso em ng/mL por 2,5 para obter o correspondente em nmol/L. Os métodos automatizados permitem o uso em rotinas clínicas, são rápidos e apresentam níveis de $25(\text{OH})\text{D}_2$ e $25(\text{OH})\text{D}_3$ em conjunto, enquanto métodos de LC-MS podem distinguir entre $25(\text{OH})\text{D}_2$ e $25(\text{OH})\text{D}_3$, sendo úteis, portanto, na avaliação da efetividade da suplementação de D2 versus D3 endógena. Esses métodos cromatográficos, embora mais precisos, são mais trabalhosos e mais caros (ONG et al., 2014).

Em 2006, foi avaliado qual seria a concentração sérica ótima da 25OHD_3 para resultados não esqueléticos de significante importância para a saúde pública, incluindo função das extremidades baixas, quedas, saúde dental e prevenção de câncer colorretal durante a vida adulta. Os autores concluíram que a concentração sérica que traria maiores benefícios seria aquela em torno de 75 nmol/l (30 ng/ml), mas que melhor ainda seria entre 90 e 100 nmol/l (36-40 ng/ml) (BISCHOFF-FERRARI et al., 2006).

Adequada concentração sérica desta vitamina é muito importante para todos os estágios de vida, desde o desenvolvimento fetal até a senescência. É consenso que o nível sérico da 25-OHD_3 é o melhor indicador de suficiência de vitamina D. Os níveis séricos tidos como adequados ou não ainda são muito discutidos na literatura. O nível sérico ideal de $25(\text{OH})\text{D}_3$ ainda não é consensual na literatura. Em teoria, o nível ótimo de vitamina D seria aquele necessário para manter o PTH em níveis adequados. A queda da absorção de cálcio pelo intestino gera uma redução da concentração plasmática de cálcio, o que ativa os receptores sensíveis a cálcio da membrana da paratireoide, liberando PTH e aumentando a expressão do gene de PTH. A interação do PTH com o receptor PTH/PTHrP da membrana das células epiteliais dos túbulos renais induz a um aumento do gene CYP2/B1. Isso converte $25(\text{OH})\text{D}_3$ em $1,25(2\text{OH})\text{D}_3$ (HOLICK et al., 2011).

Há o consenso de que a $25(\text{OH})\text{D}$ (calcidiol) é o metabólito mais abundante e o melhor indicador para a avaliação do status de vitamina D, classificando-se os indivíduos como: deficientes, insuficientes ou suficientes em vitamina D. Em

contrapartida, não há um consenso quanto ao valor de corte para a definição de “suficiência em vitamina D” (HEANEY; HOLICK, 2011).

Os valores discutidos na literatura médica, baseados em estudos populacionais com ênfase na homeostase do cálcio e na saúde óssea, variam de 20 a 32 ng/mL (50 a 80 nmol/L). Vários especialistas concordam que, para correção do hiperparatiroidismo secundário, redução do risco de quedas e fraturas e a máxima absorção de cálcio, o melhor ponto de corte de 25(OH)D é de 30 ng/mL (75 nmol/L) (HOLICK et al., 2011).

Em 2011, Holick et al. publicaram uma diretriz para avaliação, tratamento e prevenção da deficiência de vitamina D, revisada e apoiada pela Sociedade de Endocrinologia dos Estados Unidos. A diretriz considera como deficiência de vitamina D concentrações séricas de 25-OHD3 menores de 50 nmol/L (20 ng/mL), insuficiência de vitamina D concentrações séricas de 25(OH)D entre 50 e 74,9 nmol/L (20-29,9 ng/mL), e suficiência entre 75 e 250 nmol/L (30 e 100 ng/mL) (**TABELA 2**). Os Indicadores de saúde para diferentes concentrações séricas de 25-OHD3 (PETERS, 2014).

TABELA 2 – Indicadores de saúde para diferentes concentrações séricas de 25(OH)D₃.

Concentração sérica 25-OHD ₃		Indicador de saúde
ng/mL	nmol/L	
< 20	< 50	Deficiência
20 – 30	50 – 75	Insuficiência
30 – 100	75 – 250	Suficiência
> 100	> 250	Excesso
> 150	> 375	Risco de toxicidade

Fonte: PETERS, 2014.

Vários elementos podem influenciar a concentração plasmática da 25-OHD₃, como fatores que afetam a síntese cutânea da vitamina D sob a influência da radiação UVB (idade, concentração de melanina na pele, estação do ano, latitude, altitude, condições do tempo, hora do dia, vestuário, uso de filtro solar e poluição atmosférica), fatores nutricionais (ingestão de alimentos ricos em vitamina D, alimentos enriquecidos com vitamina D e suplementos), fatores que afetam a absorção intestinal de vitamina D (síndrome de má absorção intestinal, doença inflamatória intestinal), fatores que afetam o metabolismo da vitamina D no fígado

(insuficiência hepática, uso de corticosteroides), adiposidade (TSIARAS; WEINSTOCK, 2011).

4.7 Efeitos tóxicos do excesso de Vitamina D

A hipervitaminose D é pouco relatada. Geralmente, só é percebida quando o quadro de hipercalcemia não se resolve. Em razão de seus benefícios, o uso de vitamina D aumentou nos últimos anos; conseqüentemente, os casos de intoxicação também tiveram aumento. Ultimamente, o número de casos relatados tem aumentado, pois essa vitamina tem sido mais prescrita em razão do tratamento da hipovitaminose D (MARINS et al., 2014).

O organismo só é capaz de produzir vitamina D após exposição à luz solar. Na falta de uma exposição regular, apenas as fontes alimentares não são suficientes para manter níveis adequados. Por isso, a suplementação com medicamentos se faz necessária. A dose recomendada pode variar de 800 a 4.000 UI por dia, conforme a idade (HOLICK et al., 2011).

Os suplementos de vitamina D podem ser adquiridos facilmente sem receita médica, podendo estar na forma de ergocalciferol ou colecalciferol, em apresentações e dosagens variadas. Os casos de hipervitaminose D geralmente ocorrem em situações de excesso de suplementação (GRANADO et al., 2012).

O limite superior de ingestão diária de vitamina D necessária para causar toxicidade é desconhecido; no entanto, até 10.000UI por dia foi considerado seguro em uma população saudável (JACOBSEN et al., 2011).

O diagnóstico de intoxicação por vitamina D não é habitual diante de casos de hipercalcemia, por ser infrequente, principalmente antes do advento da suplementação dessa vitamina. Tende-se a associar esse estado a hiper-paratireoidismo primário, mieloma múltiplo ou a outras neoplasias (MARINS et al., 2014).

A intoxicação por vitamina D produz a hipercalcemia, acompanhada de outros fatores como anorexia, náuseas, poliúria, constipação, fraqueza, perda de peso, dor de cabeça, depressão, dores vagas, rigidez, calcificação de tecidos moles, nefrocalcinose, hipertensão e anemia. A hipercalcemia, hipercalcúria, e hiperfosfatemia por sua vez, são responsáveis por calcificações vasculares e cálculo renal, quando em longo prazo (HOSSEIN; HOLICK, 2013).

Intoxicação por vitamina D₃ cursa classicamente com alteração dos níveis de creatinina sanguínea e urinária com diminuição do *clearance* de creatinina, o que talvez possa aumentar o risco do desenvolvimento de nefrolitíase (BRINGHURST; DEMAY; KRONENBERG, 2008).

O limite superior tolerável de vitamina D, principalmente em indivíduos sem risco, não deve ser excedido sem supervisão médica, devendo ser de 1.000 UI/dia em crianças até aos 6 meses, 1.500 UI/dia em crianças dos 6 meses ao 1 ano, 2.500 UI/dia em crianças entre os 1-3 anos, 3.000 UI/dia dos 4-8 anos e 4.000 UI/dia para todos acima dos 8 anos de idade. No entanto, valores mais elevados podem ser necessários para corrigir o déficit de vitamina D (HOLICK et al., 2011).

O nível sérico de 25(OH)D no caso de intoxicação geralmente apresenta-se muito elevado nos indivíduos. Sendo assim, o tratamento desta intoxicação inclui remoção imediata da fonte exógena, mas também a correção das alterações do metabolismo fosfocálcico (HOSSEIN; HOLICK, 2013).

4.8 Tratamento

A vitamina D, considerada um hormônio esteroide desde meados da década de 1960, é de fundamental importância para a homeostase do cálcio e do fósforo e para a saúde musculoesquelética. Além disso, níveis insuficientes de vitamina D vêm sendo implicados na patogênese e na progressão de várias outras desordens, incluindo doenças cardiovasculares, câncer de cólon e próstata, esclerose múltipla, diabetes melito tipos 1 e 2, doença inflamatória intestinal, entre outras (HOLICK, 2006).

As causas para a grande prevalência de insuficiência de vitamina D, mesmo em regiões de baixa latitude, são várias. A síntese de vitamina D é proporcional à área exposta à luz solar e sofre influência de fatores ambientais, como latitude, estação do ano, hora do dia, quantidade de nuvens ou camada de ozônio, e de fatores relacionados ao próprio indivíduo e aos seus hábitos e costumes (CRANNEY et al., 2008).

O tipo de pele (quanto mais melanina, menor a quantidade de vitamina D sintetizada para uma mesma dose de UV-B), 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 têm quantidade reduzida de 7-

dehidrocolesterol, reduzindo a capacidade de síntese de vitamina D) e uso de roupas que cubram grande parte do corpo são fatores que influenciam a síntese cutânea de vitamina D (KUCHUK et al., 2009).

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).

Sabe-se que uma deficiência severa de vitamina D traz consequências graves à saúde óssea. Pesquisas conduzidas em diferentes partes do mundo sugerem que essa deficiência é mais comum do que se pensava, aumentando o risco de desenvolvimento de osteoporose e outros problemas de saúde (PLUDOWSKI et al., 2013).

Ao longo dos últimos dez anos, pesquisas científicas mostraram vários dados conflitantes sobre os benefícios não ósseos da vitamina D e sobre o quanto se deveria ingerir desta vitamina para ser saudável. Para ajudar a esclarecer esta questão, o IOM encarregou um comitê de peritos para revisar os dados da literatura científica, bem como atualizar as recomendações nutricionais de cálcio e vitamina D para indivíduos, conhecida como DRIs. Sendo assim, baseadas nas ações da vitamina D na saúde óssea, em novembro de 2010, foram lançadas as novas recomendações para cálcio e vitamina D (**TABELA 3**). A ingestão dietética recomendada (recommended dietary allowances – RDA) de vitamina D pelo IOM, para as diferentes faixas etárias (ROSS et al., 2011).

TABELA 3 – Ingestão diária recomendada de vitamina D por faixa etária.

Estágio de vida	EAR UI/dia (µg/dia)	RDA UI/dia (µg/dia)	UL UI/dia (µg/dia)
0-6 meses	*	*	1000 (25)
6-12 meses	*	*	1500 (37,5)
1-3 anos	400 (10)	600 (15)	2500 (62,5)
4-8 anos	400 (10)	600 (15)	3000 (75)
9-13 anos	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
14-18 anos	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
19-30 anos	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
31-50 anos	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
51-70 anos (homens)	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
51-70 anos (mulheres)	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
>70 anos	400 (10)	800 (20)	4000 (100)
14-18 anos (gestante/lactante)	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
19-50 anos (gestante/lactante)	400 (10)	600 (15)	4000 (100)

Fonte: INSTITUTE OF MEDICINE, 2010.

Para Vieth, 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. Em idosos, a capacidade de sintetizar vitamina D pela exposição à luz solar encontra-se diminuída, em decorrência de a pele do idoso perder progressivamente sua eficiência de síntese de vitamina D. Por isso, concentrações diminuídas de vitamina D são mais frequentes neste grupo etário, fato que pode ser agravado pela menor exposição solar comum em idosos (HOLICK; CHEN, 2008).

Entretanto, a irradiação solar sofre alterações sazonais (menor nos meses que contemplam o outono e o inverno) e também ao longo do dia (maior pico em torno do meio dia) que poderia implicar em variações quanto à produção de vitamina D (MAEDA et al., 2013).

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).

Em muitos países desenvolvidos tem-se verificado um crescimento da suplementação em vitamina D em vários produtos alimentares. Este fato está relacionado com a crescente deficiência desta vitamina, devido a fatores, como, alterações dos hábitos alimentares, estilo de vida com menos exposição solar, utilização de vestuário que cobre uma grande percentagem de pele, utilização de protetores solares, cor de pele (quantidade de melanina) e idade (WIMALAWANSA, 2012).

A suplementação com vitamina D2 ou vitamina D3 é recomendada para doentes com deficiência da mesma. No presente momento, não há evidências suficientes para recomendar triagem para indivíduos que não estão em risco de deficiência, ou de prescrever vitamina D para alcançar níveis adequados de calcemia para a proteção cardiovascular (HOLICK et al., 2011).

As Recomendações Brasileiras de Endocrinologia e Metabologia orientam a suplementação de VD 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 DVD (MAEDA et al., 2014).

Em concordância, orientações da Endocrine Society publicadas em 2011, sugere que o rastreio da insuficiência de vitamina D seja feito apenas em indivíduos de risco, e não na população em geral. É sugerida a utilização de vitamina D em qualquer das isoformas (vitamina D2 / vitamina D3) para o tratamento e prevenção da insuficiência nesses indivíduos (<20 ng/mL). A dosagem se faz importante na monitorização de doenças congênitas e adquiridas do metabolismo da vitamina D e fosfato (ALVES et al., 2013).

No entanto, em estudo com 438 pacientes, foi evidenciado que não houve efeito benéfico com a suplementação de vitamina D em uma população que não é deficiente da mesma, comparando grupo placebo com grupo que recebeu a suplementação (JORDE et al., 2013).

A vitamina D pode ser obtida a partir de fontes alimentares (**TABELA 4**), por exemplo, óleo de fígado de bacalhau e peixes gordurosos (salmão, atum, cavala), ou por meio da síntese cutânea endógena, que representa a principal fonte dessa vitamina para a maioria dos seres humanos (WACKER; HOLICK, 2013).

TABELA 4 – Quantidade aproximada de vitamina D em alguns alimentos.

Alimento	Tamanho da porção	Vitamina D (UI)
Óleo de fígado de peixe	23,1 mg/1 colher de sopa	924
Salmão grelhado	100 g	284
Cavalinha grelhada	100 g	352
Atum enlatado em salmoura	100 g	144
Sardinha enlatada em salmoura	100 g	184
Ovo de galinha	50 g/1 unidade média	3
Fígado de boi frito	100 g	36
Margarina fortificada	20 g	62
Cereal matinal fortificado	30 g/porção média	52

Fonte: INTERNATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION, 2006.

Além disso, há no mercado nacional, poucos alimentos fortificados disponíveis, com isso, torna-se claro que a principal forma de obtenção de vitamina D é por meio da exposição à radiação ultravioleta, a qual é capaz de ativar o 7-

dehidrocolesterol presente na pele, desencadeando uma cascata de ativação e duas hidroxilações, até que seja obtida sua forma ativa, capaz de realizar as funções a que se destina, o calcitriol [1,25(OH)₂D] (MAEDA et al., 2014).

A escassez de fontes alimentares naturais de vitamina D, nomeadamente em determinadas dietas, tem levado a indústria a suplementar alguns dos produtos de maior consumo com o objetivo de possibilitar a ingestão da dose diária recomendada (DDR), 5 µg/dia. Produtos lácteos, cereais e pão enriquecidos em vitamina D estão disponíveis no mercado em algumas áreas geográficas, como nos Estados Unidos da América e no norte da Europa, fazendo parte de uma política de prevenção da saúde (MASON; SEQUEIRA; GORDON-THOMSON, 2011).

As evidências atuais não suportam o conceito de suplementação generalizada da população. Como a adequação de vitamina D em nosso meio possui íntima dependência da sua produção cutânea secundária à exposição solar, indivíduos com baixa insolação constituem-se a principal população de deficientes (HOLICK et al., 2011).

O ergocalciferol ou vitamina D₂ também pode ser usado como suplemento, entretanto os estudos mostram que, por sua meia-vida ser um pouco inferior à D₃, a posologia deva ser preferencialmente diária (BINKLEY et al., 2011).

As doses para tratamento variam de acordo com o grau de deficiência e com a meta a ser atingida. Aparentemente, concentrações de 25(OH)D superiores a 12 ng/mL seriam suficientes para se evitar o raquitismo e a osteomalácia, assim como para normalizar a absorção intestinal de cálcio. Entretanto, para reduzir fraturas, concentrações acima de 24 ng/mL são necessárias, enquanto, para evitar o desenvolvimento de hiperparatiroidismo secundário, concentrações acima de 30 ng/mL são desejáveis (MAEDA et al., 2013).

Portanto, especialmente durante o tratamento da osteoporose, recomenda-se que a 25(OH)D plasmática esteja acima de 30 ng/mL. Como regra prática pode se prever que, para cada 100 UI suplementadas, um aumento de 0,7 a 1,0 ng/mL nas concentrações de 25(OH)D é conquistado (HOLICK et al., 2011).

A complementação das necessidades diárias, assim como o tratamento da deficiência, deve ser realizada para indivíduos com risco para hipovitaminose D e naqueles com contraindicação clínica para exposição solar, como no câncer de pele, transplantados ou no lúpus eritematoso sistêmico. Em nosso meio, a forma mais disponível de vitamina D para tratamento e suplementação é o colecalciferol ou

vitamina D3 (**TABELA 5**) e este é o metabólito que tem se mostrado mais efetivo (MAEDA et al., 2014).

TABELA 5 - Medicamentos com vitamina D3 (colecalfiferol) isolada disponíveis no Brasil até o momento.

Nome comercial	Laboratório	Tamanho embalagem	Concentração/unidade
Addera D ₃	Mantecorp/ Farmasa	10 mL	132 UI/gota
Addera D ₃	Mantecorp/ Farmasa	30 comprimidos	1.000 UI/ comprimido
Addera D ₃	Mantecorp/ Farmasa	4 comprimidos	7.000 UI/ comprimido
Addera D ₃	Mantecorp/ Farmasa	4 comprimidos	50.000 UI/ comprimido
BioD	União Química	20 mL	200 UI/gota
Dforte	Marjan Farma	60 cápsulas	200 UI/cápsula
DPrev	Myralis Pharma	30 cápsulas	1.000 UI/cápsula
DPrev	Myralis Pharma	30 cápsulas	2.000 UI/cápsula
DPrev	Myralis Pharma	30 cápsulas	5.000 UI/cápsula
DPrev	Myralis Pharma	30 cápsulas	7.000 UI/cápsula
DePura	Sanofi	10 e 20 mL	200 UI/gota
DePura Kids	Sanofi	10 e 20 mL	200 UI/gota
DeSol	Apsen	10 e 20 mL	200 UI/gotas
Dose D	Aché	10 e 20 mL	200 UI/gota
Maxxi D ₃	Myralis Pharma	10 e 100 mL	200 UI/gota
Vitax D ₃	Arese Pharma	90 cápsulas	200 UI/cápsula
Vitax D ₃	Arese Pharma	20 mL	200 UI/gota
Vitersol D	Marjan	20 mL	200 UI/gota
Vitersol D	Marjan	60 cápsulas	200 UI/cápsula

FONTE: MAEDA et al., 2014.

Além disso, alguns métodos laboratoriais que dosam 25(OH)D reconhecem apenas a 25(OH)D₃, o que pode trazer problemas no controle dos níveis plasmáticos quando se faz a suplementação com vitamina D₂. Portanto, embora a suplementação e o tratamento possam ser feitos com ambos os metabólitos da vitamina D, deve-se dar preferência para a vitamina D₃ pelas vantagens sobre a manutenção de concentrações mais estáveis (ALOIA et al., 2010).

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

Entretanto, como já reconhecido por outros autores, 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(OH)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).

Em uma população institucionalizada semelhante, Moreira-Pfrimer e cols em 2009 demonstraram, em um estudo prospectivo randomizado duplo-cego e controlado por placebo, que uma dose média de 3.700 UI/dia de vitamina D3 por 6 meses foi capaz de levar o grupo tratado ao final para concentrações médias de 34,6 (variação de 20,9 a 48,4) ng/mL, enquanto o grupo que recebeu placebo permaneceu em 20,7 (variação de 9,4 a 41,2) ng/mL ($p < 0,0001$). Houve um aumento significativo na calcemia no grupo tratado com vitamina D, mas sem que nenhum paciente, entretanto, tivesse desenvolvido hipercalcemia (MOREIRA et al., 2009).

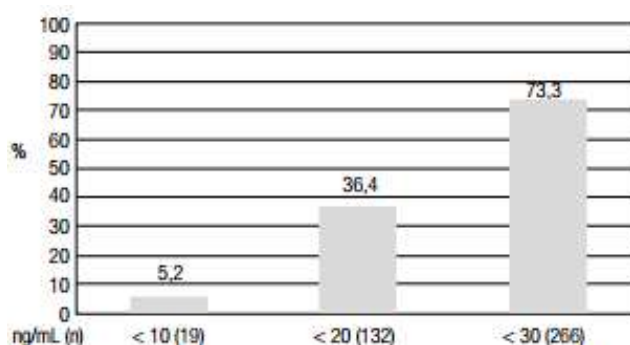
Institucionalizados e acamados são uma população com elevado risco para deficiência. Mocanu e cols em 2009 avaliaram o efeito da fortificação de um pãozinho com 320 mg de cálcio e 5.000 UI de vitamina D em uma população de institucionalizados por 12 meses. Verificaram um aumento efetivo de 25(OH)D (média inicial de 11,4 ng/mL e final de 50,0 ng/mL), sendo que 92% dos indivíduos superaram a meta de 30 ng/mL. Nenhum indivíduo desenvolveu hipercalcemia ou hipercalcúria. As concentrações de PTH se reduziram ao longo do tratamento e houve aumento significativo da densidade mineral óssea da coluna lombar e fêmur proximal (MOCANU et al., 2009).

Entretanto, quando reavaliada essa mesma população três anos após a suspensão da fortificação, verificou-se que esses benefícios conquistados com a suplementação com vitamina D haviam sido perdidos (MOCANU; VIETH, 2013).

Em uma população de mulheres pós-menopausadas em tratamento para osteoporose acompanhadas em ambulatório específico, Camargo demonstrou que doses semanais superiores a 7.000 UI (> 1.000 UI/dia) são necessárias para que se atinja a suficiência de vitamina D (25(OH)D > 30 ng/mL), o que está de acordo com a proposição da Endocrine Society para populações idosas de risco. Segundo esse trabalho brasileiro, 73% dos pacientes, acompanhados há pelo menos três meses em ambulatório direcionado para tratamento da osteoporose, estavam abaixo da

meta desejada (> 30 ng/mL) (**FIGURA 6**). Nesse mesmo trabalho, uma correlação positiva foi encontrada entre concentrações de 25(OH)D e DMO de fêmur e uma correlação negativa com o PTH. Em crianças e adolescentes as doses, aparentemente, não variam muito das do adulto, a não ser até o primeiro ano de vida (CAMARGO, 2013).

FIGURA 6 - Percentual de inadequação de vitamina D de acordo com as concentrações plasmáticas de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) em uma população de indivíduos com osteoporose acompanhados em um ambulatório-escola.



Fonte: CAMARGO, 2013.

Winzenberg et al., em uma meta-análise que envolveu seis estudos que avaliavam a suplementação com vitamina D em crianças saudáveis, conseguiram agrupar 343 participantes que receberam placebo e 541 que receberam vitamina D e as análises sugeriram um benefício da suplementação sobre o ganho de massa óssea na coluna e corpo total naquelas crianças previamente deficientes (WINZENBERG et al., 2011).

Portanto, como já observado em outros estudos, os desfechos positivos da suplementação são sempre muito mais evidentes quando as populações estudadas eram inicialmente deficientes (MAEDA et al., 2014).

Em um trabalho realizado no Canadá, testou duas doses de vitamina D3 comparadas com placebo. A primeira dose foi de 1.400 UI/semana (ou 200 UI/ dia), a mesma quantidade recomendada pelas tabelas nutricionais atuais do Ministério da Saúde do Brasil. A segunda dose foi de 14.000 UI/semana, ambos os grupos acompanhados por 12 meses. O grupo que recebeu 1.400 UI/semana não apresentou incremento significativo nas concentrações de 25(OH)D, enquanto o grupo que recebeu 14.000 UI obteve um incremento de 15 para 30 ng/mL ao final de 12 meses (VIETH, 2012).

Diversos estudos nacionais tem comprovadamente demonstrado que a alimentação do brasileiro não é fonte relevante de vitamina D, que dependemos da síntese cutânea para obter suficiência em vitamina D e que a deficiência está presente em todas as faixas etárias e grupos populacionais, em especial entre os idosos (ARANTES et al., 2013).

De maneira geral, quando a 25(OH)D está muito abaixo do desejado (abaixo de 20 ng/mL), o esquema de ataque é necessário para repor os estoques corporais. 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 6**) (MAEDA et al., 2014).

TABELA 6 - Doses de manutenção diárias de vitamina D recomendadas para população geral e para população de risco para deficiência.

Faixas etárias	População geral (UI)	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 anos	600	1.500 – 2.000
Lactantes 14 – 18 anos	600	600 – 1.000
Lactantes > 18 anos	600	1.500 – 2.000

Fonte: INSTITUTE OF MEDICINE E ENDOCRINE SOCIETY, 2011.

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 anticonvulsivantes podem necessitar de doses duas a três vezes maiores (HOLICK et al., 2011).

Por ser uma substância lipossolúvel, a vitamina D é absorvida juntamente com as gorduras e faz parte do ciclo entero-hepático, isto é, ela é normalmente

secretada pela secreção biliar e reabsorvida no intestino delgado. Portanto, especialmente nos casos de má-absorção, doses muito superiores às habituais podem ser necessárias para que se consiga normalizar as concentrações de 25(OH)D. Além disso, nos estudos de suplementação e na prática diária é possível notar uma variação individual nas concentrações sanguíneas da 25(OH)D atingidas em resposta a uma mesma dose de vitamina D, sugerindo que os indivíduos possam ter diferentes competências na sua absorção intestinal ou na sua metabolização. Não parece haver diferenças na absorção da vitamina D considerando-se jejum ou o tipo de refeição (DAWSON et al., 2013).

Como grande parte da vitamina D pode ser obtida pela exposição solar, é importante fornecer orientações consistentes aos enfermos. A exposição de duas a três vezes por semana dos braços e pernas pode produzir quantidades suficientes de vitamina D. É importante chamar à atenção que não há necessidade de expor a face, pois, embora seja o local do corpo mais exposto ao sol, produz pouca vitamina D (HOSSEIN; HOLICK, 2013).

5. CONCLUSÃO

A vitamina D apresenta inúmeros efeitos no organismo, age influenciando as vias metabólicas, as funções celulares e a expressão de um número incontável de genes. O seu produto metabólico ativo é a molécula 1,25 dihidroxivitamina, hormônio secosteroide que se relaciona com mais de 2.000 genes.

Níveis insuficientes de vitamina D vêm sendo implicados na patogênese e na progressão de várias outras desordens como problemas cardiovasculares, diabetes, câncer, doenças autoimunes, função cognitiva, mortalidade entre outros.

Para a sua produção é necessária uma fonte externa de vitamina D que desencadeia as sequências de eventos para a sua ativação, que ocorrem no fígado e no rim.

A hipovitaminose D é bastante frequente em todo o mundo, causada por diversos fatores, como a falta de exposição solar e dieta, estando esta relacionada com a escassez em fontes alimentares que apresentem níveis adequados de vitamina D, uma vez que sua ocorrência natural nos alimentos é pequena e a suplementação de alimentos com esta vitamina não é feita de modo universal no mercado nacional, os benefícios oriundos da suplementação só são eficazes em uma população que é deficiente da mesma.

Desta forma é possível concluir que níveis insuficientes de vitamina D estão associados em sua maior parte com baixas frequências de exposição ao sol, pois a vitamina D que é sintetizada na pele possui duração duas vezes maior no sangue do que ingerida na dieta e os benefícios conquistados com a suplementação são perdidos após a suspensão do seu uso. Exposições regulares ao sol é a principal forma de obtenção de vitamina D em comparações a outras formas.

6. REFERÊNCIAS

ALOIA, J.; CHEN, D.; YEH, J.; CHEN, H. Serum vitamin D metabolites and intestinal calcium absorption efficiency in women. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 92, n. 40, p. 835. 2010.

ALVES, F.S.; FREITAS, F.G.R.; BAFI, L.C.P.; MACHADO, F.R. Concentrações séricas de vitamina D e disfunção orgânica em pacientes com sepse grave. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 27, n. 4, p. 376-382. 2015.

ALVES, M.; BASTOS, M.; LEITAO, F.; MARQUES, G.; RIBEIRO, G.; CARRILHO, F. Vitamina D-importância da avaliação laboratorial. **Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolitos**, v. 8, n. 1, p. 32-39. 2013.

ARANTES H.P.; KULAK, C.A.; FERNANDES, C.E.; ZERBINI, C.; BANDEIRA, F.; BARBOSA, I.C. et al. Correlation between 25-hydroxyvitamin D levels and latitude in Brazilian postmenopausal women: from the Arzoxifene Generations Trial. **International Osteoporosis**, v. 24, n. 10, p. 12. 2013.

ARNSON, Y.; AMITAL, H.; SHOENFELD Y. Vitamin D and autoimmunity: new etiological and therapeutic considerations. **Annals of the Rheumatic Diseases**, v. 66, n. 42, p.1137. 2007.

BINKLEY, N.; GEMAR, D.; ENGELKE, J.; GANGNON, R.; RAMAMURTHY, R.; KRUEGER, D. et al. Evaluation of ergocalciferol or cholecalciferol dosing, 1,600 IU daily or 50,000 IU monthly in older adults. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 96, n.4, p.8. 2011.

BLOMBERG JENSEN, M.; NIELSEN, J.E.; JORGENSEN, A.; RAIPERT-DE MEYTS, E.; KRISTENSEN, D.M.; JORGENSEN, N.; et al. Vitamin D receptor and vitamin D metabolizing enzymes are expressed in the human male reproductive tract. **Human Reproduction**, v. 25, n. 1303, p. 11. 2010.

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

BOUILLON, R.; CARMELIET, G.; VERLINDEN, L.; VAN ETEN, E.; VERSTUYF, A.; LUDERER, H.F.; et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. **Endocrine Reviews**, v. 29, n. 6, p. 726. 2008.

BISCHOFF-FERRARI, H.A.; GIOVANNUCCI, E.; WILLETT, W.C.; DIETRICH, T.; DAWSON- HUGHES, B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 84, p. 1828. 2006.

BRINGHURST, F.R.; DEMAY, M.B.; KRONENBERG, H.M. Hormones and Disorders of Mineral Metabolism. **Williams Textbook of Endocrinology**, Philadelphia: Elsevier, 2008.

BRITO, A.; MUJICA, M.F. Technical Report – Vitamin D deficiency in Latin America and the Caribbean: a systematic review. **Manuscript presented to DSM Nutritional Products Ltd**. 2011.

CAMARGO M.B.R. Fatores determinantes do status de vitamina D em pacientes de um ambulatório especializado em osteoporose e sua interferência sobre a absorção de cálcio. São Paulo: **Universidade Federal de São Paulo**. 2013.

CANTO – COSTA, M.H.; KUNII, I.; HAUACHE, O.M. Body fat and cholecalciferol supplementation in elderly homebound individuals. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, n. 39, v. 91, p.8. 2006.

CASTRO, L.C.; O Sistema Endocrinológico vitamina D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. 2011.

CHIELLINI, G.; DELUCA, H.F.; The importance of stereochemistry on the actions of vitamin D. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 11, n. 59. P.840. 2011.

CRANNEY, A.; WEILER, A.; O'DONNELL, S.; PUIL, L. Summary of evidence-based review on vitamin D efficacy and safety in relation to bone health. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 88, p. 513. 2008.

CUPPARI, L.; CARVALHO, A.B.; DRAIBE, S.A. Vitamin D status of chronic kidney disease patients living in a sunny country. **Journal of Renal Nutrition**, v. 18. N. 14, p. 408. 2008.

DAWSON-HUGHES, B.; HARRIS, S.; PALERMO, N.; CEGLIA, L.; RASMUSSEN, H. Meal conditions affect the absorption of supplemental vitamin D3 but not the plasma 25-hydroxyvitamin D response to supplementation. **Journal Of Bone And Mineral Research**, v. 28 n. 8, p. 83. 2013.

EI-KHOURY, J.M.; REINEKS, E.Z.; WANG, S. Progress of liquid chromatography-mass spectrometry in measurement of vitamin D metabolites and analogues. **Clinical Biochemistry**, v. 44, n. 66, p. 76. 2011.

GERASIMIDIS, K.; MCGROGAN, P.; EDWARDS, C. The aetiology and impact of malnutrition in paediatric inflammatory bowel disease. **Journal of Human Nutrition and Dietetics**, v. 24 n. 26, p. 313. 2011.

GRANADO, L.F.; BLANCO, N.I.; PÉREZ, S.B.; DONOSO, N.E.; SILVESTRE, M.R.; Serum levels of 3-epi-25-OH-D3 during hypervitaminosis D in clinical practice. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. 2012.

GIL, A.C. **Como elaborar projetos de pesquisa**. São Paulo: Atlas. 2002.

HAGENAU, T.; VEST, R.; GISSEL, T.N.; POULSEN, C.S.; ERLANDSEN, M.; MOSEKILDE, L.; et al. Global vitamin D levels in relation to age, gender, skin pigmentation and latitude: an ecologic meta-regression analysis. **Osteoporosis International**, v. 20, n. 40, p. 133. 2009.

HEANEY, R.P.; HOLICK, M.F. Why the IOM recommendations for vitamin D are deficient. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 26, n. 7, p. 455. 2011.

HOLICK, M.F.; BINKLEY, NC.; BISCHOFF-FERRARI, H.Á.; GORDON, G.M.; HANLEY, D.A.; HEANEY, R.P.; et al. Evaluation, treatment, and prevention of Vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 96, n. 30, p. 1911. 2011.

HOLICK, M.F. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 81, n. 3, p. 353. 2006.

HOLICK, M.F. Vitamin D Deficiency. **New England Journal of Medicine**, v. 357, p. 266–281. 2007.

HOLICK, M.F. Vitamin D: a D-Lightful health perspective. **Nutrition Reviews**, New York, n. 66, p. 182-194. 2008.

HOLICK, M.F.; CHEN, T. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 87, p. 1080 -1086. 2008.

HOLICK, M.F. **Vitamina D**. 1 ed. São Paulo, SP: Editora Fundamento Educacional Ltda. 2012.

HOLICK, M.F.; WACKER, M. Vitamin-D effects on skeletal and extraskeletal health and the need of supplementation. **Nutrients**, v. 5, p. 111. 2013.

HOSSEIN, N.A.; HOLICK, M.F.; Vitamin D for Health: a global perspective. **Mayo Clinic Proceedings**, v. 88, n. 55, p. 720. 2013.

INSTITUTE OF MEDICINE. Report Release: Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. 2010.

INTERNATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION. Invest in your bones. Bone Appétit – The role of food and nutrition in building and maintaining strong bones. 2006.

JACOBSEN, R.B.; HRONEK, B.W.; SCHIMIDT, G.A.; SCHILLING, M.L.; Hypervitaminosis D associated with a vitamin D dispensing error. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 45, n.10, p. 52. 2011.

JAIN, V et al., Vitamin D deficiency in healthy breastfed term infants at 3 months & their mothers in India: seasonal variation & determinants. **Indian Journal of Medical Research**, v. 133, n. 73, p. 267. 2011.

JONES, B.J.; TWOMEY, P.J. Issues with vitamin D in routine clinical practice. **Journal of Rheumatology**, v. 47, n. 68, p. 1267. 2008.

JONES, G. Expanding role for vitamin D in Chronic Kidney disease: importance of blood 25-OH-D. levels and extra-renal 1 α hydroxylase in the classical and nonclassical actions of 1 α , 25-hydroxyvitamin D₃. **Seminars in Dialysis**, v. 20, p. 316. 2007.

JORDE, R.; HUTCHINSON, N.S.; KJARGAARD, M.; SNEVE, M.; GRIMENS, G. Supplementation with high doses of vitamin D to subjects without vitamin D deficiency may have negative effects: pooled data from four intervention trials in Tromsø. **International Scholarly Research Notices Endocrinology**. 2013.

KIMBALL, S.; FULEIHAN, GEL-H.; VIETH, R. Vitamin D: a growing perspective. **Critical Reviews Clinical Laboratory Sciences**, v. 45, p. 339-414. 2008.

KUCHUK, N.O.; VAN SCHOOR, N.M.; PLUIJM S.M.; CHINES, A.; LIPS, P. Vitamin D status, parathyroid function, bone turnover, and BMD in postmenopausal women with osteoporosis: global perspective. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 24, p. 693-701. 2009.

LAI, J.K.; LUCAS, R.M.; CLEMENTS, M.S.; HARRISON, S.L.; BANKS, E. Assessing vitamin D status: pitfalls for the unwary. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 54, n. 71, p. 1062. 2010.

LEVENTIS, P.; PATEL, S. Clinical aspects of vitamin D in the management of rheumatoid arthritis. **Journal of Rheumatology**, v. 47, n. 21, p. 1617. 2008.

LIPS, et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. **Journal of Internal Medicine**, v. 260, p. 245. 2006.

LOOKER, A.C. Body fat and Exercise modulate Vitamin D status? **Nutrition Reviews**, v. 65, n. 8, p. 124. 2007.

MAEDA, S.S.; SARAIVA, G.L.; KUNII, I.S.; HAYASHI, L.F.; CENDOROGLIO, M.S.; RAMOS, L.R. et al. Factors affecting vitamin D status in different populations in the city of São Paulo, Brazil: the São Paulo vitamin D Evaluation Study (SPADES). **BMC Endocrine Disorders**, n. 13, p. 14. 2013.

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.

MAEDA et al., Seasonal variation in the serum 25-hydroxyvitamin D levels of young and elderly active and inactive adults in São Paulo, Brazil. **Dermato-Endocrinology**, v. 5, n. 1, p. 211– 217. 2013.

MARINS, T.A.; GALVÃO, T.F.; KORKES, F. et al . Intoxicação por vitamina D: relato de caso. **Hospital Israelita Albert Einstein**. 2014.

MARQUES, C.D.; DANTAS A.T.; FRAGOSO, T.S.; DUARTE A.L. A Importancia dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, p. 67-80. 2010.

MARTINI, L.A.; VERLY, Jr. E.; MARCHIONI, D.M.L.; FISBERG, R.M. Prevalence and correlates of calcium and vitamin D status adequacy in adolescents, adults, and elderly from the Health Survey - São Paulo. **Journal Nutrition**, v. 29, p. 845–850. 2013.

MARTINS, S.J. Brief history of rickets and of the discovery of vitamin D. **Acta Reumatológica Portuguesa**, v. 32, n. 3, p. 205. 2007.

MASON, R.S.; SEQUEIRA, V.B.; GORDON-THOMSON, C. Vitamin D: the light side of sunshine. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 65, n. 93, p. 986. 2011.

MEYER, J.W.; PIKE, J.W. Corepressors (NCoR and SMRT) as well as coactivators are recruited to positively regulated $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D(3)-responsive genes. **Journal Of Steroid Biochemistry And Molecular Biology**, v. 136, p. 120. 2013.

MITHAL, A; WAHL, D.A; BONJOUR, J.P; BURCKHARDT, P; DAWSON-HUGHES, B; EISMAN, J.A. et al.; IOF Committee of Scientific Advisors (CSA) Nutrition Working Group. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. **International Osteoporosis**, v. 20, p. 1807. 2009.

MOCANU, V.; STITT, P. A.; CONSTAN, A.R.; VORONIUC, O.; ZBRANCA, E.; LUCA, V. et al. Long-term effects of giving nursing home residents bread fortified with 125 microg (5000 IU) vitamin D(3) per daily serving. . **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 89, n.4, p. 1132. 2009.

MOCANU, V; VIETH, R. Three-year follow-up of serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, and bone mineral density in nursing home residents who had received 12 months of daily bread fortification with 125 µg of vitamin D3. **Journal Nutrition**. 12:137. 2013.

MOREIRA- PFRIMER, L.D.; PEDROSA, M.A.; TEIXEIRA, L.; LAZARETTI- CASTRO, M. Treatment of vitamin D deficiency increases lower limb muscle strength in institutionalized older people independently of regular physical activity: a randomized

double-blind controlled trial. **Annals of Nutrition and Metabolism**, v. 54, n. 4, p. 291-300. 2009.

NORMAN, A.W. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. **American Journal of Clinical Nutrition** , v. 88, n. 9, p. 491. 2008.

OLIVEIRA FILHO et al. Nível sérico de vitamina D3 em portadores de melanoma cutâneo. **Hospital Israelita Albert Einstein**, v. 12, p. 473 – 476. 2014.

ONG, L.; SAW, S.; SAHABDEEN, N.B.; TEY, K.T.; HO, C.S.; SETHI, S.K. Current 25 hydroxyvitamin D assays: do they pass the test? **Clinica Chimica Acta**. v. 413, n. 34, p. 1127. 2014.

PETERS, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in Brazilian adolescents. **Annals of Nutrition and Metabolism**, n. 54, p. 15-21. 2009.

PETERS, B.S. Vitamina D. **Internacional Life Sciences Institute do Brasil**. 2014.

PITTAS, A.G.; LAU, J.; HU, F.B; Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 92, p. 2017. 2007.

PLUDOWSKI, P.; HOLICK, M.F.; PILZ, S.; WAGNER, C.L.; HOLLIS, B.W.; GRANT, W.B. et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-A review of recent evidence. **Autoimmunity Reviews**, v. 28. 2013.

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.

PRESTES, M.L.M. A pesquisa e a construção do conhecimento: do planejamento aos textos, da escola à academia. **Revista Atual e Ampl**, São Paulo. 2003.

ROSS, A.C.; MANSON, J.E.; ABRAMS, S.A.; ALOIA, J.F., BRANNON, P.M.; CLINTON, S.K. et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. v. 96, p. 53. 2011.

SCHUCH, N.J.; GARCIA, V.C; MARTINS, L.A. A Vitamina D doença endocrinometabólica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 5, p. 53. 2009.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Manual de orientação alimentação do lactente, alimentação do pré-escolar, alimentação do escolar, alimentação do adolescente, alimentação na escola. - departamento de nutrologia São Paulo: SBP. 2012.

TSIARAS, W.G.; WEINSTOCK, M.A. Factors influencing vitamin D status. **Acta Dermato-Venereologica**, v. 91, p. 11524. 2011.

UNGER, M.D. **Determinação dos níveis séricos de vitamina D em uma amostra de indivíduos saudáveis da População brasileira**. Tese de doutorado, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo (SP). 2009.

VIETH, R. Implications for 25-hydroxyvitamin D testing of public health policies about the benefits and risks of vitamin D fortification and supplementation. **Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation**, v. 243, n. 53, p.144. 2012.

WACKER, M.; HOLICK, M.F. Vitamin D – effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. **Journal Nutrition**, v. 5, n. 48, p. 111. 2013.

WANG, T.J. et al., Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. **Journal Circulation**, Dallas, v. 117, n. 4, p. 503-511. 2008.

WIMALAWANSA, S.J. Vitamin D in the new millennium. **Current Osteoporosis Reports** , v.10, p. 4. 2012.

WINZENBERG, T.; POWELL, S.; SHAW, K.A.; JONES, G. Effects of vitamin D supplementation on bone density in healthy children: systematic review and meta-analysis. **British Medical Journal**, v. 342 p. 7254. 2011.