



A influência dos Protetores Solares na Vitamina D e Remodelação Óssea

Pedro Miguel Machado Rocha

Dissertação para obtenção do Grau de Mestrado em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientadora: Prof. Doutora Maria Elisa Cairrão Rodrigues Oliveira

maio de 2020

Agradecimentos

À Professora Doutora Elisa Cairrão, agradeço por ter aceite embarcar comigo neste projeto, por toda a sua cooperação, constante disponibilidade, exigência e orientação para que pudesse realizar esta dissertação da melhor forma possível.

Agradeço à minha família, sobretudo aos meus pais e irmão, por me terem permitido aqui chegar, através de todo o amor, carinho e apoio incondicional nunca afetado pela distância, e por me terem transmitido a humildade e persistência necessária para ultrapassar as dificuldades que encontrei.

Agradeço também aos meus colegas de casa, Gonçalo e Tiago, por todos os momentos que vivemos juntos debaixo do mesmo telhado e por terem crescido comigo. Sem vocês estes 6 anos não teriam sido o mesmo.

Por último, agradeço a todos os meus amigos, em particular aos RPG, por estarem lá para os melhores e piores momentos muito antes de iniciar este percurso, por expandirem os meus horizontes e pela partilha de ambições. Esta conquista também é vossa.

A todos, o meu sincero obrigado.

Resumo

Introdução: Durante a exposição à luz solar, a 7-deidrocolesterol na pele absorve radiação UV-B, sendo convertida numa variedade de produtos com propriedades biológicas únicas. A Vitamina D é metabolizada sequencialmente no fígado e rins em 25-hidroxi-colecalciferol, a forma circulante maioritária, e em 1,25-dihidroxi-colecalciferol, a forma biologicamente ativa. Esta desempenha um importante papel na regulação do metabolismo do cálcio e fosfatos, sendo relevante para a manutenção de funções metabólicas e saúde óssea. A produção de vitamina D induzida pela luz solar pode ser influenciada por vários fatores, entre os quais o uso de protetores solares. Estes poderão ser químicos, exercendo a sua ação através da absorção dos raios UV que neutralizam, ou físicos, que atuam refletindo a radiação UV necessária à síntese de Vitamina D. Com esta revisão bibliográfica pretende-se relacionar o uso de protetores solares com a sua possível influência na produção de Vitamina D e, conseqüentemente, na remodelação óssea.

Métodos: Pesquisa de artigos no motor de busca Pubmed, em língua inglesa e portuguesa, com preferência a artigos publicados nos últimos 10 anos, mas sem restrições de data de publicação, utilizando múltiplas associações entre os termos “sunscreen”, “vitamin D”, “bone remodelling”, “sunlight”, “photoprotection”, “physiology”, “metabolism”, “SPF”, “UV”.

Resultados: A interpretação da bibliografia demonstrou que, de acordo com a maioria dos estudos, a utilização de protetor solar leva a uma menor síntese de Vitamina D cutânea acompanhado de uma atenuação do possível aumento de 25(OH)D obtido na ausência de proteção, no entanto esta revelou-se insuficiente para a colocar fora dos limites de referência sendo, por vezes, desprezível na clínica. Já na remodelação óssea, as alterações no status de Vitamina D consequentes da proteção solar, também não se mostraram capazes de induzir alterações na função tiroideia nem nos marcadores do metabolismo ósseo, não tendo, por fim, sido associados a alterações na massa óssea.

Conclusão: Perante os resultados obtidos, evidencia-se que os benefícios advenientes da proteção solar superam os eventuais riscos que esta poderá trazer ao status de Vitamina D e ao metabolismo ósseo associado. No entanto, poucos estudos procuraram investigar a influência da utilização crónica dos novos protetores solares recomendados que possuem um SPF superior a 50. A investigação da influência dos protetores solares na remodelação óssea ainda é escassa, sendo possível que no futuro se chegue a diferentes conclusões.

Palavras-Chave

Protetor Solar, Vitamina D, Remodelação Óssea

Abstract

Introduction: During solar exposure, 7-dehydrocholesterol in the skin absorbs UV-B radiation, being converted in a variety of products in which some have unique biological properties. Vitamin D is then further metabolized in the liver and kidneys in 25-hydroxycholecalciferol, its major circulating form, and in 1,25-dihydroxyvitamin D, its active biological form, which has an important role in the regulation of calcium and phosphate metabolism, being relevant for the maintenance of metabolic functions and bone health. The production of Vitamin D induced by solar exposure is influenced by a variety of factors, including the use of sunscreen. These can be chemical, acting by neutralizing the absorbed UV rays, or physical, which act by reflecting the incident UV radiation needed to produce Vitamin D. This review aims to establish the relation of sunscreen use with their possible influence on the production of Vitamin D and, consequently, on bone remodeling.

Material and methods: Search and analysis of English and portuguese articles through Pubmed search engine, with preference given to articles published in the last 10 years without excluding others, using multiple associations of the terms “sunscreen”, “vitamin D”, “bone remodeling”, “sunlight”, “photoprotection”, “physiology”, “metabolism”, “SPF”, “UV”.

Results: The interpretation of the bibliography demonstrated that, according to majority of studies, the usage of sunscreen diminishes the synthesis of cutaneous Vitamin D and attenuates the increase of 25(OH)D observed in the absence of sunscreen, however, these effects were revealed insufficient to push it out of its reference range, often considered despicable. As to bone remodeling, the consequent Vitamin D status due to sunscreen usage was not found to induce any changes in the thyroid function or bone metabolism markers and, lastly, it was not associated with changes in bone mass.

Conclusions: According to the obtained results, evidence suggests that the benefits of sunscreen usage outweigh the potential risks it might bring to vitamin D status and its associated bone metabolism. However, only a few studies investigated the influence of chronic usage of newly recommended sunscreens with SPF higher than 50. In the same way, sunscreen usage influence on bone remodeling is still an understudied topic and new studies in the future might lead us to different conclusions.

Keywords

Sunscreen, Vitamin D, Bone Remodeling

Índice

Agradecimentos	iii
Resumo	v
Palavras-Chave	v
Abstract	vii
Keywords	vii
Índice	ix
1. Introdução	1
1.1 Objetivo	2
2. Metodologia	3
3. A influência dos Protetores Solares na Vitamina D e Remodelação Óssea	4
3.1 Radiações Solares	4
3.1.1 Radiação UV	4
3.2 Protetores Solares	5
3.2.1 Definição de SPF	5
3.2.2 Composição dos Protetores Solares e seu Modo de Atuação	6
3.2.3 Como utilizar corretamente um protetor solar	7
3.3 Vitamina D	8
3.3.1 Produção de Vitamina D	8
3.3.2 Fatores intrínsecos e extrínsecos na produção de Vitamina D	9
3.3.3 Efeitos da Vitamina D	9
3.3.4 Níveis séricos de Vitamina D e Rastreo de Défice de Vitamina D	11
3.4 Remodelação Óssea	12
3.4.1 O que é a remodelação óssea?	12
3.4.2 Como se dá a remodelação óssea?	12
3.4.3 Regulação sistêmica da remodelação óssea	13
3.5 Qual o uso típico dos protetores solares pela população?	14
3.6 Qual o status de Vitamina D a nível global?	15
3.7 Qual a influência dos protetores solares na Vitamina D?	16
3.8 Vitamina D na Saúde Óssea	20
3.9 Qual a influência dos níveis de Vitamina D na Saúde Óssea?	21
3.10 Qual a influência dos protetores solares na remodelação óssea?	22
4. Conclusão	24
Referências Bibliográficas	26

1. Introdução

A Vitamina D é a vitamina da luz solar produzida na terra há mais de 500 milhões de anos (1). A sua síntese no ser humano é modulada tanto por fatores intrínsecos como extrínsecos, entre os quais polimorfismos genéticos, idade, localização geográfica, exposição solar, uso de protetores solares, dose de UVB, roupa e área corporal exposta (2).

Durante a exposição à luz solar, a 7-deidrocolesterol na pele absorve radiação UV-B, sendo convertida numa variedade de produtos entre os quais a pré-Vitamina D₃, posteriormente convertida em Vitamina D₃ através de processos térmicos (2).

A Vitamina D₃ é então metabolizada sequencialmente no fígado em 25-hidroxicolecalciferol, a forma circulante maioritária, pela ação da vitaminaD₃-25-hidroxilase (ou CYP2R1). Por sua vez esta é metabolizada nos rins em 1,25-dihidroxi-colecalciferol, a forma biologicamente ativa da Vitamina D (calcitriol), resultante da ação da 25(OH)D₃-1 α -hidroxilase (ou CYP27B1) (2).

A Vitamina D desempenha um importante papel na regulação do metabolismo do cálcio e fosfatos, sendo relevante para a manutenção de funções metabólicas e saúde óssea, tendo por isso um importante papel na prevenção de fraturas e osteoporose. Recentemente, tem também sido estabelecida em diversos estudos uma associação entre a Vitamina D e outras doenças do foro metabólico, imunológico e oncológico (2).

A preocupação global perante a elevada prevalência de défice de Vitamina D serviu de combustível a debates sobre a importância da exposição solar, de modo a atingir níveis séricos adequados de Vitamina D (2).

Os protetores solares podem ser de dois tipos: químicos, exercendo a sua ação através da absorção dos raios UV que neutralizam, ou físicos, que atuam refletindo a radiação UV necessária à síntese de Vitamina D. Os benefícios agudos e crónicos do uso de protetores solares estão amplamente estabelecidos, porém, estes levantam preocupações quanto ao seu possível impacto no status de Vitamina D (2).

1.1 Objetivo

Pretende-se, com esta dissertação, fazer uma revisão bibliográfica da literatura atual, procurando compreender como atuam os protetores solares, averiguando se existe uma relação entre a sua utilização e a produção de Vitamina D e se, conseqüentemente, este possivelmente alterado status de Vitamina D é capaz de afetar a remodelação óssea.

2. Metodologia

Na elaboração desta revisão de literatura, efetuou-se uma pesquisa bibliográfica na base de dados Medline (www.pubmed.com) com múltiplas associações entre as palavras “sunscreens”, “vitamin D”, “bone remodelling”, “sunlight”, “photoprotection”, “physiology”, “metabolism”, “SPF”, “UV”.

A pesquisa teve como limitações a utilização exclusiva de artigos dos idiomas inglês e português, concluindo a pesquisa a 30 de Abril de 2020. Foi dada preferência aos artigos publicados nos últimos 10 anos, não tendo, no entanto, sido excluídos artigos menos recentes sempre que o seu conteúdo fosse considerado relevante para a presente revisão.

3. A influência dos Protetores Solares na Vitamina D e Remodelação Óssea

3.1 – Radiações Solares

O termo luz refere-se a todas as radiações eletromagnéticas com diferentes particularidades quanto ao seu comprimento de onda, energia e frequência, onde o comprimento de onda inversamente é proporcional à energia e frequência de uma dada radiação. As várias radiações são então organizadas no espectro da luz de modo decrescente consoante o seu comprimento de onda em ondas rádio, micro-ondas, infravermelhos, luz visível, raios UV, raios-X e raios- γ . Entre estas, a radiação solar emite a luz visível, infravermelhos e raios UV – esta última poderá ter tanto efeito benéfico como adverso na saúde humana e em todos os seres vivos (3).

3.1.1 – Radiação UV

A radiação UV (ultravioleta) corresponde a uma parte do espectro da luz invisível ao olho humano, tendo o seu comprimento de onda compreendido entre a luz visível e os raios-X (3).

Atendendo ao seu comprimento de onda, as radiações UV dividem-se posteriormente em UV-A (320-400 nm), UV-B (280-320 nm) e UV-C (200-280 nm) (3). Contudo, devido à presença de um filtro natural de compostos como o oxigênio, ozono e vapores de água na nossa atmosfera terrestre, as diferentes radiações UV são filtradas de modo díspar. Assim, a radiação UV-C, a mais alarmante radiação devido ao seu forte poder ionizante, chega numa quantidade praticamente nula à atmosfera terrestre. Contrariamente a esta, exposição a radiação UV-A terá efeitos no envelhecimento precoce da pele e penetra a atmosfera terrestre praticamente na sua totalidade (95%) (17). Estudos recentes sugerem que, contrariamente ao que a comunidade científica acreditou durante vários anos, exposição prolongada a radiação UV-A poderá igualmente levar a cancro da pele (17,20).

Por fim, a radiação UV-B consegue também penetrar a atmosfera terrestre, embora em menor escala e com amplas variações de acordo com a latitude, uma vez que, à medida que nos aproximamos do equador, os raios solares necessitam de atravessar uma distância

mais curta pela atmosfera, não sendo as radiações UV de menor comprimento de onda (UV-B, UV-C) absorvidas tão facilmente, e também com a altitude pois, mais uma vez, quanto maior a altitude menor será a distância percorrida pela radiação na atmosfera e menor será a sua absorção, sendo que a cada 1000m de altitude os níveis UV aumentam aproximadamente 10%. A radiação UV-B é, tal como a UV-C, uma radiação ionizante embora de menor energia e frequência. Assim, é responsável pelo bronzeamento tardio da pele e sua queimação, contribuindo para o envelhecimento da pele e tendo capacidade de causar danos a componentes celulares, contribuindo deste modo para o desenvolvimento de cancro da pele. Porém, tem também importantes efeitos benéficos como a sua capacidade de, na epiderme, induzir a formação de pré-vitamina D₃ através de uma reação fotoquímica sobre a 7-deidrocolesterol, sendo este o primeiro passo da produção de Vitamina D (3,17).

3.2 – Protetores Solares

3.2.1 – Definição de SPF

O *sun protection factor* (ou SPF) deverá ser o motivo primário da escolha de um protetor solar. O SPF de um protetor solar foi definido por agências reguladoras globais como uma quantificação universal do índice de proteção contra eritema após um evento de exposição a radiação solar simulada (SSR ou *solar-simulated radiation*) (2).

SPF é então o rácio entre a dose de SSR necessária para obter eritema (*minimal erythema dose*, MED) com e sem protetor solar (2). Ou seja, se um determinado indivíduo necessita de uma dose de 2 SSR para obter eritema sem protetor solar, mas com protetor solar necessita de 50 SSR, então o SPF deste protetor solar seria de $\frac{50}{2}=25$.

A espectroscopia revela que a radiação UVB é varias ordens de magnitude mais efetiva do que a radiação UVA na génese do eritema. É, por isso, de salientar que o SPF é, primariamente, mas não exclusivamente, uma quantificação do grau de proteção contra a radiação UVB (46). No entanto, é relevante destacar que alguns estudos realizados in vivo e em modelos de pele 3D demonstraram que, para um dado SPF, um elevado UVA-PF oferece melhor proteção contra a pigmentação, envelhecimento da pele e contra os danos ao DNA quando comparado com um protetor solar com o mesmo SPF mas com uma UVA-PF inferior (47,48).

3.2.2 – Composição dos Protetores Solares e seu Modo de Atuação

Ambas as radiações UV-A e UV-B são suscetíveis de induzir efeitos fotobiológicos como queimaduras solares, problemas de pigmentação, síntese de Vitamina D₃, imunossupressão, carcinogênese e danos ao DNA bem como a outras estruturas celulares (19). Atendendo a isto, o objetivo primário dos protetores solares é prevenir a chegada da radiação UV solar à pele humana. Assim sendo, existem dois tipos de formulações de protetor solar: químicos e físicos.

Os protetores solares químicos, ou inorgânicos, representam a maioria das formulações aprovadas, sendo compostos por ingredientes como a avobenzona, o octissalato e o octilmetoxicinamato, o filtro de UV-B mais utilizado do mundo nas formulações dos protetores solares (19), que atuam através da absorção dos raios UV, neutralizando-os.

Os protetores solares físicos, ou orgânicos, fazem uso de minerais como o dióxido de titânio e óxido de zinco e exercem a sua função refletindo a radiação UV antes que esta penetre na pele.

Enquanto que as formulações físicas são menos prováveis de causar irritação cutânea quando comparado às químicas, ambas as formulações foram testadas e aprovadas como seguras e eficazes. Deste modo, no contexto real, vários produtos de proteção solar fazem uso de formulações combinadas, uma vez que alguns dos produtos orgânicos e inorgânicos funcionam de forma sinérgica (4).

É também relevante salientar que diferentes ingredientes oferecem proteção diferente contra a radiação UV concordante com o comprimento de onda em que estes atingem o seu pico de absorção, resultando num intervalo de comprimentos de onda para os quais a sua proteção é mais eficaz. Por esta razão, muitos dos produtos que encontramos no mercado são compostos por diferentes ingredientes de modo a abranger um amplo espectro de proteção, com diferentes picos de absorção para as várias radiações (18).

Apesar das diversas formulações disponíveis no mercado, continuam a haver desafios a ultrapassar, pois estudos recentes revelam que a formação de espécies reativas de oxigênio (ROS) induzidas pelos raios UV é estimulada pela absorção prévia de filtros solares (19). Neste sentido têm sido testadas novas estratégias de fotoproteção como, por exemplo, a adição de antioxidantes enquanto estabilizadores de filtros solares já conhecidos, como o octilmetoxicinamato (19). Face à recente descoberta do potencial carcinogénico da radiação UV-A, a indústria cosmética deverá também encarar como

desafio o desenvolvimento de protetores solares que possuam diferentes picos de absorção de modo a atuar simultaneamente no espectro da radiação UV-A e UV-B. Velasco et al. desenvolveram um estudo pioneiro a atentar a estas preocupações onde sintetizaram uma formulação protetora simultaneamente contra a radiações UV-A e UV-B composta por extrato seco de *P. incarnata* L., octilmetoxicinamato, oxibenzona e dióxido de titânio (20).

Pese a ideia amplamente difundida de que os protetores solares protegem os seus consumidores contra o risco de desenvolver cancro da pele, embora com comprovados benefícios na redução dos danos induzidos pela radiação UV, alguns estudos têm posto em causa os benefícios esperados da sua utilização, encontrando pouca ou nenhuma evidência que suporte uma diminuição do risco de cancro da pele (21), sendo especialmente inconclusivos quanto ao risco de desenvolver melanoma (22). Deste modo, face às implicações do importante problema de saúde pública que é o cancro da pele, uma nova atenção deverá ser dada a este produto que é geralmente tido em conta como um importante adjuvante na prevenção do cancro da pele.

3.2.3 – Como utilizar corretamente um protetor solar

De acordo com *The Skin Cancer Foundation* (TSCF), que desde 1979 procura educar o público e a comunidade médica quanto ao cancro da pele e sua prevenção, deteção precoce e tratamento, a maior parte da população aplica menos de metade da dose recomendada de protetor solar quando expostos à luz solar. Assim, esta fundação deixa algumas recomendações quanto ao seu uso eficaz.

Relembrando que o SPF é sobretudo uma quantificação do grau de proteção contra a radiação UV-B, a TSCF recomenda escolher um protetor solar de amplo espectro que assegure também proteção contra a radiação UV-A, assim como um SPF mínimo de 15 para atividades do dia-a-dia e exposição ocasional e de pelo menos 30 para exposição prolongada, bem como resistência à água para atividades como nadar ou exercício físico intenso. Para além disto, a TSCF aconselha a aplicar uma onça (aproximadamente 29g) de protetor solar para o corpo inteiro a cada aplicação, sendo que a mesma dose deverá ser reaplicada a cada duas horas em toda a superfície corporal exposta (18).

3.3 – Vitamina D

A Vitamina D é essencial para manter a homeostasia mineral no corpo humano. Para que tal aconteça esta exerce um efeito potente no aumento da absorção de cálcio ao nível do trato gastrointestinal, tendo também importantes funções na deposição e reabsorção óssea (9).

3.3.1 – Produção de Vitamina D

Como previamente referido, a produção de vitamina D é dependente da exposição humana à radiação UV-B, pois é esta que inicia o primeiro passo da sua síntese. Assim, a radiação UV-B incide na epiderme onde se localiza a 7-deidrocolesterol que é então convertida em pré-Vitamina D₃. Por sua vez, esta isomeriza-se em Vitamina D₃, ou colecalciferol, e noutros produtos, como o taquisterol e lumisterol, através de processos térmicos (49).

A Vitamina D₃ é posteriormente removida da pele ligando-se a uma DBP (*Vitamin D Binding Protein*), entrando em circulação, onde também circula ligada à albumina e outras lipoproteínas que contribuem em menor grau (50). A primeira etapa da ativação do colecalciferol passa pela sua conversão, no fígado, em 25-hidroxi-colecalciferol (ou 25(OH)D) (9), a forma circulante maioritária, pela ação da vitaminaD₃-25-hidroxilase (ou CYP2R1). Várias enzimas possuem atividade 25-hidroxilase, no entanto, a CYP2R1 é a mais importante (49).

A etapa final de ativação, uma 1 α -hidroxilação, ocorre primariamente, mas não exclusivamente, nos rins, onde a 25(OH)D é metabolizada em 1,25-dihidroxi-colecalciferol (1,25(OH)₂D) (50), a principal forma hormonal da Vitamina D (calcitriol) e responsável pela maioria das suas funções biológicas, resultante da ação da 25(OH)D₃-1 α -hidroxilase (ou CYP27B1) (49). Outros tecidos, incluindo várias células epiteliais e do sistema imune, bem como a glândula paratiroide, possuem também esta atividade enzimática (49).

A produção de 1,25(OH)₂D nos túbulos proximais no rim é rigorosamente controlada, sendo estimulada pela hormona paratiroide (PTH) e inibida pelo cálcio, fosfato e FGF23 (49). É de salientar que, na ausência de PTH, a produção de 1,25(OH)₂D é muito reduzida, pelo que a PTH exerce uma influência determinante na capacidade da Vitamina D exercer as suas funções (9). O mesmo não se verifica na produção extrarrenal, como por exemplo nos queratinócitos e nos macrófagos, onde esta é principalmente

estimulada por citocinas como o fator de necrose tumoral (TNF- α) e interferão-gama (IFN- γ) (49).

Para além da capacidade de síntese de Vitamina D sob exposição à luz solar, esta também poderá ser obtida pela via oral. Assim, tal como recomendado pela DGS (6), a ingestão de alimentos ricos em Vitamina D, como ovos e peixes gordos, tais como a sardinha e o salmão, favorece o bom status de Vitamina D, contribuindo para valores até 20% dos seus níveis totais (51). Nestes, a Vitamina D é absorvida sob uma forma idêntica à do colecalciferol, divergindo numa quantidade reduzida de átomos que não afeta a sua função (9).

3.3.2 – Fatores intrínsecos e extrínsecos na produção de Vitamina D

A produção da vitamina D é influenciada por fatores pessoais ou intrínsecos, bem como por fatores extrínsecos.

Como fatores intrínsecos temos a idade, pois os idosos tendem a obter quantidades inferiores de Vitamina D da sua dieta bem como possuem quantidades inferiores de 7-deidrocolesterol na pele (51), sexo e polimorfismos genéticos (sobretudo relacionados com as enzimas e recetores que intervêm no seu metabolismo) (54), cor de pele (pele negra confere capacidade reduzida de absorver radiação UV-B) (52), estado de saúde (doenças renais e hepáticas afetam o metabolismo de Vitamina D) (53), roupa e BSA exposta (*body surface area*) assim como os hábitos de cuidado solar (51), estando estes últimos relacionados com a menor exposição a radiação UV-B necessária à síntese de Vitamina D. Já como fatores externos destaca-se o clima, poluição e a altitude do sol a que um indivíduo se encontra exposto (52), que varia consoante a latitude, estação do ano e hora do dia (51).

3.3.3 – Efeitos da Vitamina D

A Vitamina D possui múltiplos papéis no corpo humano, contribuindo para a promoção de ossos e dentição saudável bem como para o bom funcionamento de vários sistemas como o sistema imune, nervoso, respiratório e cardiovascular. Para além disso, é importante na regulação dos níveis de insulina e, assim, também para o controlo da diabetes, exercendo também influência na expressão de vários genes envolvidos no desenvolvimento de tumores (52).

As formas ativas da Vitamina D, entre as quais a mais potente é a 1,25-dihidroxicolecalciferol, têm vários efeitos nos locais onde encontra o seu recetor, o VDR, sendo os alvos clássicos os intestinos, rins e ossos (49) que culminam no aumento da absorção de cálcio e fosfato para o fluído extracelular (9).

Nos intestinos, a 1,25(OH)₂D funciona como uma hormona que promove a formação de calbindina, uma proteína ligante do cálcio, nas células epiteliais do intestino. Por sua vez, a calbindina presente na borda em escova destas células promove o transporte de cálcio para o citoplasma das células por um processo de difusão facilitada através da membrana basolateral, sendo a absorção de cálcio no intestino diretamente proporcional à quantidade de calbindina presente na borda em escova. Esta proteína permanece nas células epiteliais durante várias semanas após a remoção da 1,25(OH)₂D, levando a um efeito prolongado da proteína ligante do cálcio na absorção do mesmo. Para além das ações que exerce sobre o cálcio, a absorção de fosfato, que é normalmente absorvido com facilidade no intestino, é também potenciada pela presença de Vitamina D (9).

Nos rins, a Vitamina D promove também o aumento da reabsorção de cálcio e fosfato pelas células epiteliais dos túbulos distais renais (49), diminuindo a excreção destes compostos na urina. Contudo, este efeito é de escassa potência, não sendo considerado um fator de grande importância na regulação da concentração destas substâncias no fluído extracelular (9).

Por fim, nos ossos, a Vitamina D desempenha também um papel fundamental na deposição e reabsorção óssea num processo que se relaciona com a PTH. Verificou-se então que a administração de grandes quantidades de Vitamina D promove a reabsorção óssea e, assim, o aumento da concentração de cálcio e fosfato no fluído extracelular. No entanto, na ausência de Vitamina D, a capacidade da PTH induzir a reabsorção óssea está fortemente reduzida. Contudo, quando a Vitamina D se encontra em quantidades reduzidas, esta promove a deposição e mineralização óssea. Os mecanismos aqui implicados ainda não se encontram totalmente esclarecidos, mas acredita-se resultar do aumento do transporte do cálcio pelas membranas celulares induzido pela 1,25-dihidroxicolecalciferol. (9)

3.3.4 – Níveis séricos de Vitamina D e Rastreio de Défice de Vitamina D

Os níveis séricos de 25(OH)D é considerado o melhor indicador do status de Vitamina D de um indivíduo, não existindo, contudo, um consenso internacional quanto ao seu valor ideal, pelo que encontramos recomendações desde os 25nmol/L até > 100 nmol/L (23). Consequentemente, encontramos uma elevada discrepância quanto aos valores séricos recomendados pelas diferentes entidades. De acordo com o *Institute of Medicine* (IOM), uma concentração sérica de 50 nmol/L é suficiente ou excede as necessidades de 97,5% da população americana (24). No entanto, outras organizações como a *International Osteoporosis Foundation* (IOF), *Endocrine Society* e a *American Geriatrics Society* (AGS) recomendam níveis séricos de 25(OH)D superiores a 75 nmol/L (23). Ainda assim, o valor mais amplamente aconselhado para determinar a suficiência ou défice de Vitamina D é de 50 nmol/L (2).

A administração de 4.7 µg/dia e de 7.5µg/dia de Vitamina D demonstrou ser suficiente para manter os níveis séricos de 25(OH)D acima de 25 nmol/L em 90 e 95% dos indivíduos, respetivamente (5). A OMS recomenda, para indivíduos entre os 0-50 anos, incluindo grávidas, a ingestão mínima de 5µg/dia.

Em Portugal, a DGS define o défice de Vitamina D como uma concentração sérica de 25(OH)D inferior a 30 nmol/L na idade pediátrica e inferior a 50 nmol/L nos adultos (6). A mesma entidade não aconselha, no entanto, o rastreio oportunístico do défice de Vitamina D, reservando-o para determinadas situações clínicas:

1. Pessoas com idade superior a 65 anos a residir em unidades de internamento de cuidados continuados por um período superior a 90 dias;
2. Pessoas com fatores de risco documentados para insuficiência de Vitamina D (exposição solar muito limitada, síndromas de má absorção intestinal, insuficientes renais crónicos);
3. Pessoas com história conhecida de alterações metabólicas do metabolismo do cálcio e Vitamina D;
4. Pessoas com história prévia de deficiência de Vitamina D;
5. Pessoas com condições de saúde ou exames sugestivos de deficiência de Vitamina D. (baixa excreção urinária de cálcio em urina 24h; níveis elevados de PTH ou fosfatase alcalina óssea; hipocalcemia ou hipofosfatemia; osteoporose; fraturas não traumáticas)

A deficiência prolongada de Vitamina D pode levar a várias complicações do foro cardiovascular, imunológico e neurológico, bem como aumentar a suscetibilidade a

infecções, complicações na gravidez e ao desenvolvimento de cânceros, especialmente o da mama, próstata e colon.

3.4 – Remodelação Óssea

3.4.1 – O que é a remodelação óssea?

A remodelação óssea é um processo altamente coordenado responsável pela reabsorção e formação óssea. Trata-se de um processo iniciado e controlado por variados fatores, incluindo inflamação, níveis hormonais e estimulação mecânica (7). A remodelação óssea fisiológica exige comunicação direta entre as diferentes células ósseas, sendo elas as células da linhagem dos osteoblastos (osteoblastos, osteócitos, e *bone-lining cells*) responsáveis pela síntese de matriz óssea e sua subsequente mineralização, bem como as células responsáveis pela reabsorção óssea, os osteoclastos, que juntamente com as suas células precursoras se organizam em *bone multicellular units* (BMU) (8). Para além destas células tradicionalmente envolvidas na remodelação óssea, esta também é modulada por várias células do sistema imunitário como neutrófilos polimorfonucleares, células T e células B (7).

3.4.2 – Como se dá a remodelação óssea?

O ciclo de remodelação óssea é composto por sete fases distintas: quiescência, ativação, reabsorção, reversão, formação, mineralização e terminação (8). A primeira fase do ciclo, a ativação, envolve a deteção de um sinal iniciante da remodelação, geralmente descrito como uma reabsorção osteoclástica. Na fase de reabsorção, os osteoblastos respondem a sinais gerados pela extensa rede de processos dendríticos dos osteócitos (55) ou a sinais de ativação endócrina direta, recrutando precursores de osteoclastos para o local. Esta é uma fase de limitada duração, estando dependente do grau de estimulação responsável pela diferenciação e atividade dos osteoclastos (8), também regulado pelos osteócitos e que tem uma duração aproximada de duas semanas (55). Aqui, os osteoclastos libertam prótons gerados pela anidrase carbónica para o compartimento de reabsorção, dissolvendo os minerais ósseos, sendo que, subsequentemente, a matriz óssea rica em colagénio é degradada por proteases como a catépsina K e metaloproteinases (56), terminando esta fase com a morte celular programada pelos osteoclastos (55). Segue-se a

fase de reversão, caracterizada pelo desaparecimento quase total dos osteoclastos. Uma vez reabsorvida a matriz óssea antiga, os osteoclastos são substituídos pelos osteoblastos na fase de formação, secretando a nova matriz óssea que se mineraliza progressivamente até que os osteoblastos estejam totalmente diferenciados, emitindo os sinais que nos levam à fase de terminação (8). Nesta fase, uma vez completa a mineralização, os osteoblastos entram apoptose, transformam-se em *bone-lining cells* ou diferenciam-se totalmente em osteócitos, desempenhando estes últimos uma importante tarefa na sinalização do fim da remodelação óssea através da secreção de antagonistas da osteogénese (55). O osso formado entra então em fase de quiescência, mantendo-se silencioso até que uma nova onda de ativação de remodelação óssea seja iniciada.

3.4.3 - Regulação sistémica da Remodelação Óssea

Como enunciado previamente, a remodelação óssea é modelada por vários fatores, entre os quais os níveis hormonais, que se tornam preponderantes para o bom funcionamento destes mecanismos. De modo a possibilitar uma reabsorção e formação óssea equilibrada, o ciclo da remodelação óssea terá de ser rigorosamente regulado e, enquanto que os fatores sistémicos tratam desta regulação, o facto de que a remodelação ocorre simultaneamente em locais anatomicamente distintos indica-nos que a regulação local também é fundamental para alcançar este equilíbrio (55).

A PTH estimula a atividade dos osteoclastos e da reabsorção óssea, no entanto este fenómeno dá-se de forma indireta. De facto, os osteoclastos não possuem recetores para a PTH. São então os osteoblastos que sinalizam precursores dos osteoclastos para formar osteoblastos maduros (9). Neste sinal, estão envolvidas duas proteínas dos osteoblastos: o ativador do recetor do fator nuclear κ -B ligante (ou RANKL) e o fator estimulante de colónias de macrófagos (ou CSF-1). Ambas as proteínas são necessárias à formação de osteoclastos maduros. A PTH liga-se então a recetores nos osteoblastos, estimulando a síntese de RANKL, também chamado de ligante da osteoprotegerina (ou OPGL). Por sua vez, o RANKL liga-se ao seu recetor RANK nos pré-osteoclastos, induzindo a sua diferenciação para osteoclastos maduros multinucleados, capazes de libertar enzimas e ácidos que levam à reabsorção óssea (9).

Os osteoblastos e os osteócitos secretam osteoprotegerina (OPG), uma citocina que inibe a reabsorção óssea devido à sua afinidade pelo RANKL ao qual se liga, impedindo que este se ligue ao seu recetor (RANK) (55) e, assim, inibindo a diferenciação dos pré-osteoclastos em osteoclastos maduros e, como consequência, a reabsorção óssea (9).

Embora os mecanismos envolvidos na produção de osteoprotegerina não estejam bem esclarecidos, pensa-se que a vitamina D e a PTH estimulem a produção de osteoclastos maduros por ação dupla de inibir a produção de osteoprotegerina e estimular a produção de RANKL (9), que também é estimulada por outros fatores como o TNF- α e a IL-1 (55).

Para além da influência da Vitamina D e da PTH, os glucocorticoides também promovem a atividade dos osteoclastos pelo aumento da produção de RANKL e diminuição da formação de OPG, enquanto que os estrogénios estimulam a produção deste último (9). Concordante com esta lógica, verificou-se que os glucocorticoides, em doses supra fisiológicas causam osteoporose que, para além dos seus efeitos nos osteoclastos, inibem também a função e diferenciação dos osteoblastos bem como aumentam a apoptose destes (57).

Pode-se com isto concluir que o rácio OPG:RANKL é um fator chave na regulação da reabsorção óssea, massa óssea e integridade esquelética (55). Assim, neste âmbito, têm sido desenvolvidos novos fármacos que mimetizam a atividade da OPG, bloqueando a sua interação com o RANKL, sendo um potencial tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopáusicas. (9)

3.5 – Qual o uso típico dos protetores solares pela população?

Antes de podermos avaliar o possível impacto que o uso de protetor solar poderá ter sobre a produção de Vitamina D, deveremos levar em consideração que a dose de protetor solar recomendada a aplicar previamente a uma exposição solar é de 2 mg cm^2 , contudo a dose aplicada pelos consumidores é tipicamente bastante inferior. Um estudo efetuado sobre os Dinamarqueses de férias no Egito reportou uma aplicação média de 0.79 mg cm^2 , o que, paradoxalmente, significa que o uso de protetor solar poderá estar associado a queimaduras solares devido ao aumento do tempo de exposição à luz solar sem a devida proteção (25). Um outro estudo desenvolvido por Antony R. Young et al. suporta também esta mesma ideia. Neste estudo, 16 voluntários saudáveis foram distribuídos por grupos aos quais foram aplicadas quantidades diferentes de protetor solar de elevado SPF: nenhum (grupo de controlo), 0.75 mg cm^2 (simulação do uso típico), 1.3 mg cm^2 e 2.0 mg cm^2 (uso aconselhado). Posteriormente estes grupos foram expostos a diferentes doses de radiação UV, no âmbito de avaliar através de métodos de espectrometria a produção de ciclobutano de pirimidina (CPD), um dos mais importantes lesantes de DNA produzidos durante a exposição a radiação ionizante. Assim, foi possível

concluir que o dano apresentado ao DNA foi significativamente reduzido ($p \leq 0.001-0.05$) nos voluntários aos quais teria sido aplicado 1.3 e 2.0 mg cm^2 . No entanto, o mesmo não se verificou no grupo que simulou o uso típico de protetor solar pela população (0.75 mg cm^2), onde os benefícios da proteção foram considerados não significativos quando comparado ao grupo ao qual não foi aplicado qualquer quantidade de protetor solar (10).

Face aos achados deste estudo, verifica-se que o uso típico de protetor solar, nas quantidades aproximadas de 0.75 mg cm^2 , não proporciona os mesmos benefícios que encontramos na sua utilização aconselhada nas dosagens de 2.0 mg cm^2 . Tal informação poderá ser importante na avaliação do impacto dos protetores solares na produção de Vitamina D, pois os impactos que encontrarmos na produção de Vitamina D aquando da utilização recomendada de protetor solar poderão não ser os mesmos que encontramos na utilização típica, como constatado neste estudo que avaliou a produção de ciclobutano de pirimidina.

3.6 – Qual o status de Vitamina D a nível global?

Hilger J et al procuraram estabelecer o status de Vitamina D a nível global. Neste sentido, identificaram e fizeram uso de 195 estudos conduzidos em 44 países envolvendo um total de pacientes superior a 168.000. Após cuidada análise destes estudos, o grupo atentou que os valores séricos de 25(OH)D reportados eram de grande amplitude, oscilando desde valores médios de 4.9 nmol/L até 136.2 nmol/L, tendo 37.3% dos estudos reportado um valor médio de 25(OH)D sérico inferior a 50 nmol/L (11). Para além disso, o grupo não observou diferenças significativas consoante a idade ou sexo a nível mundial. No entanto, a nível regional foram observadas diferenças, com os valores séricos médios de 25(OH)D a serem significativamente mais elevados na América do Norte do que na Europa e na região do Médio Oriente/África. Numa análise estratificada pela idade e região, não foram observadas diferenças associadas à idade entre a Europa e a América do Norte. Contudo, na região da Ásia/Pacífico, as crianças e adolescentes apresentaram valores médios significativamente inferiores aos dos adultos e idosos, podendo tal achado ser explicado pela sua alimentação pobre em cálcio e exposição solar limitada (41). Em contraste, a associação oposta foi encontrada na região do Médio Oriente/África, onde as crianças e adolescentes apresentaram níveis médios de Vitamina D significativamente superiores aos dos grupos etários mais envelhecidos. Uma possível explicação para este achado recai no facto de que as crianças e adolescentes destas regiões passam geralmente mais tempo no exterior, obtendo maior exposição solar, do que os outros grupos etários

(42). Por fim, observou-se que recém-nascidos e idosos institucionalizados de diferentes regiões aparentavam, de um modo geral, ter uma maior predisposição de exibir níveis mais reduzidos de 25(OH)D (11).

3.7 – Qual a influência dos protetores solares na Vitamina D?

Como podemos verificar anteriormente, mais de 1/3 da população mundial apresenta níveis séricos de Vitamina D inferiores ao valor recomendado de 50 nmol/L (11). Assim, e dado que a radiação UV-B é a principal fonte de Vitamina D, um possível efeito adverso dos protetores solares na sua síntese poderá ter importantes implicações ao nível da saúde pública.

Tendo por base as preocupações acima referidas, um estudo conduzido por Libon F. et. al procurou estabelecer uma relação entre a utilização de protetor solar e os níveis séricos de 25(OH)D (15). Deste modo dividiu 72 voluntários em 4 grupos distintos aos quais foi aplicado protetor solar com SPF 50+ na dosagem recomendada de 2mg cm^2 , divergindo os grupos na *body surface area* (BSA) exposta: o grupo I teria apenas 9% da BSA exposta (cabeça e mãos), o grupo II 23% (cabeça, mãos e braço), o grupo III 50% (cabeça, mãos, braços e pernas) e o grupo IV 96% (totalidade do corpo). Estes grupos foram então expostos a uma banda única de UV-B sob a área corporal definida anteriormente ao longo de 5 dias, durante os quais foram retiradas amostras sanguíneas de modo a determinar a concentração sérica de 25(OH)D assim como a quantidade de Vitamina D cutânea produzida. Findo a experiência, revelou-se uma redução de 83, 88.3, 75.7 e 92.5% na produção de Vitamina D cutânea nos grupos de I a IV, respetivamente. Verificou-se, no entanto, que não houve uma redução proporcional dos níveis circulantes da sua forma ativa, a 25(OH)D, independentemente da superfície corporal exposta, tendo os seus valores apenas sofrido uma redução 13.2, 10.5, 7.7 e 10.4% nos grupos de I a IV. Face a estes resultados, o grupo concluiu que a produção cutânea de Vitamina D aquando o uso de protetor solar é drasticamente reduzida independentemente da BSA exposta. Contudo os níveis séricos de 25(OH)D foram pouco afetados sendo por isso possível afirmar que a utilização de protetores solares provavelmente não tem efeito muito significativo nos níveis de Vitamina D em circulação. Tal poderá ser explicado pela semivida relativamente longa de 2 a 3 semanas da 25(OH)D, pelo que o grupo deixa em aberto a possibilidade de não se revelarem os mesmos resultados aquando do uso crónico de protetores solares com elevado SPF. Uma outra hipótese avançada pelo grupo consistia na possibilidade de o organismo utilizar diferentes precursores de modo a obter 25(OH)D

perante insuficiência na síntese de Vitamina D cutânea (15).

Um outro estudo de revisão sistemática desenvolvido por Neale et al. procurou também estabelecer a relação entre o uso de protetores solares e os seus efeitos na concentração de Vitamina D₃ ou 25(OH)D. Assim, após aplicação de critérios de exclusão, fez uso de estudos classificados como elegíveis publicados entre 1 de Janeiro de 1970 até 21 de Novembro de 2017, tendo recolhido um total de 69 estudos observacionais, 4 estudos experimentais e 3 field trials (16).

Os estudos observacionais identificados pelo grupo eram altamente heterogêneos em termos de localização, população e métodos utilizados para medir e reportar o uso de protetor solar bem como a sua associação com a concentração de 25(OH)D. Mais de 90% destes eram estudos transversais, o que é apropriado para o caso uma vez que a concentração de 25(OH)D é influenciada pela exposição solar após períodos de 1 a 3 meses. Apenas 30 estudos (43%) incluíram um controlo da exposição solar, o principal determinante da concentração de 25(OH)D₃, e destes, 17 também incluíram um controlo do tipo de pele, estação e utilização de suplementos. Contudo, este controlo foi frequentemente imperfeito. Assim, os estudos foram classificados de acordo com um score de qualidade de 0 a 9, tendo sido obtida uma mediana de 4, onde apenas 30 estudos (43%) obtiveram um score igual ou superior a 5 (16).

Após cuidada análise dos 69 estudos, o grupo identificou um total de 45 estudos (65%) que não revelaram qualquer relação entre o uso de protetor solar e a concentração sérica de 25(OH)D. Dos 24 estudos restantes (35%) que identificaram alguma relação entre os dois, 17 estudos (25%) revelaram que uso de protetor solar estaria associado a concentrações séricas mais elevadas de 25(OH)D ou a um melhor status de Vitamina D. No entanto, os 7 estudos restantes (10%) revelaram a relação oposta, afirmando que o uso de protetor solar estaria associado a concentrações séricas de 25(OH)D inferiores. Entre estes últimos, destacaram os 4 que utilizaram uma medida de controlo da exposição solar.

Um destes estudos foi desenvolvido no Reino Unido e efetuado sobre 1496 homens com idade superior a 50 anos em prol da avaliação dos fatores de risco na génese do cancro da próstata, identificando uma significativa associação inversa entre o uso de protetores solares desde a infância e níveis de 25(OH)D inferiores, mas não com o seu uso na idade adulta ou uso recente (37). Devido à curta semivida da 25(OH)D esta associação estará mais provavelmente relacionada com um enviesamento amostral ou acaso.

Uma segunda investigação, proveniente do Kuwait, dividiu o seu estudo em duas partes. A primeira parte consistiu no desenvolvimento e preenchimento de um questionário por 1044 indivíduos com idade superior ou igual a 18 anos relativamente ao

seu conhecimento e ações perante as atitudes de proteção solar. Numa segunda fase, o estudo consistiu na medição dos níveis séricos de 150 voluntários daqueles que responderam ao questionário que teriam utilizado regularmente protetor solar por pelo menos 2 anos e compará-los aos níveis de outros 150 voluntários do mesmo questionário que nunca teriam usado protetor solar, pareando-os e comparando-os de acordo com o seu sexo e fototipo de pele. Como resultados, revelou-se que cerca de um quarto dos indivíduos (24%) que não utilizaram protetor solar tinham uma concentração sérica de 25(OH)D superior a 75 nmol/L, comparado com apenas 9% nos utilizadores de protetor solar (38). No entanto, existe pouca informação relativamente às questões utilizadas para mensurar a atividade diária dos indivíduos, bem como de informação descritiva sobre a forma a como se procedeu ao emparelhamento dos dois grupos, sendo por isso difícil determinar o sucesso do estudo.

O terceiro estudo foi desenvolvido utilizando como população 652 crianças (2 aos 10 anos de idade) e adolescentes (11 aos 21 anos de idade) de Pisa, Itália. Neste, a utilização de protetor solar foi categorizada em regular e não-regular, sendo o uso regular definido como a aplicação de um protetor solar com SPF 15+ com 30 minutos de antecedência à exposição solar e a sua reaplicação a cada 2 horas após nadar. Face a esta definição, 41% das crianças e 30% dos adolescentes reportaram uso regular. Naqueles indivíduos que se enquadravam na categoria de exposição solar elevada, os níveis séricos de 25(OH)D eram inferiores aproximadamente 20 nmol/L no grupo que reportou uso regular de proteção solar do que no grupo não-regular (47 nmol/L vs. 66 nmol/L). Num modelo que atendia à consideração da idade, sexo, estação, índice de massa corporal, exposição solar e residência, a probabilidade de ter uma concentração de 25(OH)D inferior a 75 nmol/L revelou-se 7 vezes superior no grupo de utilizadores regulares de proteção solar (39).

Por fim, o quarto e último estudo foi efetuado no Japão, onde participaram 8378 indivíduos com idades compreendidas entre os 40 e os 74 anos. Neste, o estado de suficiência de Vitamina D foi definido como uma concentração sérica de 25(OH)D igual ou superior a 75 nmol/L, sendo que, dos participantes no estudo, apenas 9,1% reportaram valores séricos que os incluíssem nesta definição. Para além deste achado, o grupo referiu que, nas mulheres, os utilizadores frequentes de proteção solar (43%) tinham uma probabilidade inferior de obter uma concentração sérica de 25(OH)D igual ou superior a 75 nmol/L. No entanto, a mesma associação não foi possível estabelecer nos homens, entre os quais o uso de protetor solar era infrequente (40).

Nos estudos experimentais, dois destes descobriram que a aplicação de protetor solar, de SPF de 8 e 15, no corpo inteiro previamente a uma irradiação UV de 1 *minimal*

erythema dose (MED) abolia quase completamente o aumento de Vitamina D₃ que era verificado após uma exposição sem utilização de protetor solar (31,32). De igual modo, um terceiro estudo utilizado não observou um aumento significativo da produção de Vitamina D₃ após exposição com protetor solar, abolindo-a quase na sua totalidade, notando também que a concentração sérica de 25(OH)D aumentava independentemente do uso de protetor solar. No entanto, este aumento verificou-se ligeiramente inferior quando comparado ao seu aumento na ausência de protetor solar (15). O último estudo investigou a influência do uso de um protetor com SPF de 8 aplicado em diferentes quantidades/espessura na concentração sérica de 25(OH)D, revelando que com a diminuição da quantidade aplicada havia um aumento exponencial na concentração sérica de 25(OH)D. Quando comparada uma exposição fazendo o uso aconselhado de protetor solar de 2 mg cm² e a exposição sem protetor solar, o grupo revelou um aumento da concentração sérica de 25(OH)D em ambos os casos, no entanto, este aumento foi mais do que quatro vezes inferior após exposição sem proteção (6.5 nmol L com protetor solar vs. 25.8 nmol L sem protetor solar) (33).

Por fim, o grupo de investigação analisou 3 estudos de campo. Entre estes, um estudo foi desenvolvido utilizando uma população australiana submetida a um estudo controlado sobre o impacto da aplicação de protetor solar nos níveis de Vitamina D (35). Neste sentido, utilizaram uma população com um total de 113 indivíduos com idade superior a 40 anos e com pelo menos uma queratose actínica, representando assim uma população à qual é tipicamente recomendada o uso regular de proteção solar. Posteriormente, estes foram divididos em dois grupos aos quais seriam aplicados diferentes produtos durante o período do verão. A um dos grupos foi aplicado diariamente um protetor solar com SPF 17 e, ao segundo grupo, foi aplicado um creme placebo, tendo sido obtidas amostras sanguíneas no início do estudo e no fim. No final do estudo, o grupo observou um aumento semelhante dos níveis de 25(OH)D em ambos os grupos (placebo, +12.8 mmol/L; protetor solar, +11.8 mmol/L). No entanto, o mesmo não foi observado nos níveis de 1,25(OH)₂D que apenas sofreram um aumento significativo no grupo ao qual foi aplicado um placebo (placebo, +10.8 pmol/L; protetor solar, +11.3 pmol/L), contudo, em nenhum indivíduo foi observado um valor de 1,25(OH)₂D fora dos limites de referência (35).

Um outro estudo de campo analisado foi também desenvolvido sobre uma população australiana, fazendo uso de uma população de 1113 indivíduos com idade superior a 18 anos. Estes foram igualmente divididos em dois grupos, sendo que um dos grupos aplicaria protetor solar de SPF 16 diariamente na cabeça, pescoço, braços e mãos e a um segundo grupo foi aconselhado o uso arbitrário de proteção solar. Foram colhidas

amostras sanguíneas no início e no fim do estudo, após 4.5 anos. Como resultados, o grupo não observou qualquer diferença nos níveis séricos de 25(OH)D, observando uma concentração sérica média de 65.4 nmol/L no grupo que aplicaria protetor solar diariamente e 65.9 nmol/L no grupo de aplicação arbitrária (34).

Por fim, o último estudo de campo utilizou 24 pacientes, 14 mulheres e 10 homens, com história de queratose actínica recrutados do departamento de dermatologia de um hospital em Barcelona, tendo recrutado 19 mulheres voluntárias da mesma cidade para o grupo de controlo. Aos pacientes com história de queratose actínica foi facultado um protetor solar de SPF 15 e pedido que o aplicassem diariamente durante a primavera e o verão, bem como aconselhados a adotar outras medidas de prevenção à exposição solar. Ao grupo de controlo não foram facultadas quaisquer instruções. A concentração de 25(OH)D foi medida no início da primeira primavera e seguidamente no início de cada outono e primavera por um período de 2 anos. No ponto de partida, a concentração média de 25(OH)D era superior 6 nmol/L no grupo de controlo comparado com o grupo de proteção solar. O aumento inicial da concentração sérica de 25(OH)D foi inferior no grupo da proteção solar do que no grupo de controlo, contudo, daí em diante a variação consoante a estação foi semelhante. No fim do estudo a diferença entre as concentrações séricas de 25(OH)D era semelhante e até inferior à inicial (4 nmol/L) (36).

3.8 – Vitamina D na Saúde Óssea

A Vitamina D desempenha um papel importante na mineralização óssea e outros processos metabólicos como a homeostasia do cálcio e fosfato e o crescimento esquelético. A hipovitaminose D poderá resultar em raquitismo nas crianças, levando a anormalidades esqueléticas, baixa estatura e a atrasos do desenvolvimento (12). Já nos adultos, valores baixos de Vitamina D estão associados a osteomalacia, osteopenia, osteoporose e risco acrescido de fraturas (13). Atentando ao envelhecimento populacional global, verificou-se um aumento de quase quatro vezes no número de fraturas osteoporóticas da anca em relação a 1990 (14), para além do risco aumentado para várias doenças crónicas. Perante estes factos, a prevalência de níveis séricos reduzidos de 25(OH)D ganhou relevância no âmbito da saúde pública.

3.9 – Qual a influência dos níveis de Vitamina D na Saúde Óssea?

Como referido anteriormente, a Vitamina D tem como uma das suas ações a promoção da absorção intestinal de cálcio e fósforo provenientes da dieta. Assim, a sua deficiência irá ter como consequência direta um decréscimo deste efeito. Tal irá resultar numa diminuição transitória do cálcio ionizado, que o organismo procurará corrigir através aumento da produção e secreção de PTH pelas glândulas paratiroides (26). A PTH mantém os níveis séricos de cálcio ionizado através da interação com o seu recetor de membrana presente nos osteoblastos maduros, que por sua vez induz a expressão de RANKL que, interagindo com o RANK presente nas membranas dos preosteoclastos, induz um aumento da maturação destes. Para além deste efeito, a PTH também diminui a expressão génica da osteoprotegerina nos osteoblastos, resultando num efeito sinérgico na osteoclastogénese (27). Por seu turno, os osteoclastos libertam ácido clorídrico e colagenases que destroem matriz óssea, tendo como resultado final uma mobilização das reservas de cálcio das fontes ósseas para o plasma. Evidencia-se assim que a deficiência de Vitamina D induz um estado de hiperparatiroidismo secundário que resultará numa reabsorção óssea aumentada, precipitando e exacerbando a osteoporose.

A hipovitaminose D e o hiperparatiroidismo secundário daqui resultante levará também a uma perda de fósforo na urina e, deste modo, também a uma diminuição dos níveis séricos de fósforo, causando um desequilíbrio no rácio cálcio-fósforo que terá como consequência uma mineralização deficiente da matriz óssea depositada pelos osteoblastos (28). Este fenómeno que leva à existência de osso fracamente mineralizado tem consequências especialmente graves nas crianças, que devido ao seu peso e à ação de gravidade levará às deformações nos membros inferiores que classicamente conhecemos como raquitismo que, quando causada pela deficiência de Vitamina D, tem uma apresentação bastante precoce entre os 3 e os 18 meses idade quando comparado pela deficiência de cálcio, em que o raquitismo se poderá instalar entre os 1 até aos 16 anos de idade (29). Por sua vez, os adultos têm minerais suficientes no seu esqueleto para prevenir deformidades esqueléticas, no entanto, num estado de deficiência de Vitamina D, o osteóide recém-depositado é também incapaz de ser devidamente mineralizado, levando a osteomalacia que, contrariamente à osteoporose, que evolui de forma relativamente silenciosa até que ocorra uma fratura, manifesta-se como uma dor óssea maçante e incessante (30).

3.10 – Qual a influência dos protetores solares na Remodelação Óssea?

Perante esta possibilidade de os protetores solares afetarem os níveis de Vitamina D séricos e, conseqüentemente, originarem um hiperparatiroidismo secundário, perda de osso cortical e, em ultima instância, fraturas osteoporóticas, Jordi Farrerons et al. procuraram investigar se a utilização de protetores solares poderia levar a um decréscimo nos níveis séricos de Vitamina D que fosse suficiente para induzir alterações da função paratiroideia ou noutros marcadores metabólicos (45). Deste modo, seguiram 24 utilizadores de protetor solar com idade média de 71 ± 8 (desvio padrão) e 19 controlos voluntários de idade média 59 ± 7 , residentes em Barcelona, pelo período de 2 anos, incluindo dois verões, dois invernos e um período basal (inverno), sendo submetidos a uma avaliação analítica da Vitamina D, PTH e dos marcadores do metabolismo ósseo. No ponto de partida do estudo, não foram encontradas diferenças entre os dois grupos nos parâmetros avaliados. No entanto, durante o seguimento, os utilizadores de protetor solar revelaram um pequeno aumento da PTH em relação aos valores basais, não sendo encontradas outras alterações noutras variáveis da função tiroideia. Foi também revelada uma tendência global para a diminuição da produção de 25(OH)D no inverno com um aumento secundário da função paratiroideia. Contudo, este aumento não se revelou diferente daquele também observado no grupo de controlo e, embora os níveis de 25(OH)D fossem menores nos utilizadores de protetor solar, o mesmo não se verificou nos níveis de 1,25(OH)₂D. Para o grupo, a conclusão mais importante do estudo residiu no facto de que, caso os níveis de Vitamina D fossem afetados pelos protetores solares de um modo clinicamente significativo, ter-se-ia desenvolvido um hiperparatiroidismo secundário bem como um aumento nos marcadores do metabolismo ósseo, no entanto, tal não se verificou (45). Alguns anos mais tarde, Farrerons et al. publicaram um novo estudo, desta vez procurando determinar diretamente a influência do uso de protetor solar na massa óssea (43), complementando o seu estudo anterior. Assim, utilizaram um grupo de 10 mulheres com idade média de 71 ± 8 (desvio padrão) residentes em Barcelona e com doenças de pele estabelecidas, implicando a utilização de protetor solar como medida preventiva. Os critérios de inclusão utilizados implicavam que estes pacientes nunca tivessem utilizado protetor solar anteriormente, que fossem tratados em ambulatório, fossem fisicamente ativos e que saíssem de casa pelo menos uma vez por dia. A este grupo foi facultado um protetor solar de SPF 15 e informações quanto à sua correta aplicação, que deveria ser feita todas as manhãs durante as estações da primavera e verão durante 2 anos, bem como informações de evicção da exposição solar e utilização de roupa

adequada. Como controlo, os investigadores utilizaram um grupo de 18 mulheres voluntárias com idade média de 59 ± 7 da mesma cidade. Nenhum dos participantes do estudo possuía alguma doença ou tomava uma medicação que pudesse alterar o metabolismo ósseo, bem como todos obtinham quantidades adequadas de cálcio da sua dieta. Ambos os grupos seriam então submetidos a uma medição da massa óssea por dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) na primeira visita (T0) na primavera (Abril a Junho), segunda visita (T1) no outono (Setembro a Dezembro), terceira visita (T2) na primavera, quarta visita (T3) no outono e quinta e última visita (T4) na primavera.

Como resultados, o grupo observou que na primeira visita a massa óssea era significativamente inferior na área trocantérica, intertrocantérica e no triângulo de Ward nos utilizadores de protetor solar uma vez que, tratando-se de um grupo de mulheres mais idosas, estariam na menopausa há mais tempo. No *follow up*, pequenas alterações foram observadas no triângulo de Ward mas sem um padrão definido e, contrariamente ao esperado, não foram observadas alterações na massa óssea consoante a estação. Também não foram observadas alterações nos valores basais da coluna vertebral nem da anca no grupo de utilizadores de protetor solar. Por fim, não foram observadas quaisquer diferenças entre os dois grupos.

Cientes das limitações de um estudo de população reduzida, onde as alterações da massa óssea consoante as estações poderão passar despercebidas, o grupo concluiu que a consideração mais importante seria que não foram observadas perdas de massa óssea nos utilizadores de protetor solar (43), o principal objetivo do estudo.

4. Conclusão

Ao longo dos últimos anos, com o aumento do número de investigações nos mais diversos campos, a importância relativa da Vitamina D foi crescendo assim que se começou a reconhecer a sua influência num amplo espectro de mecanismos biológicos antes desconhecidos, surgindo diversos estudos associando a deficiência de Vitamina D e a vida em latitudes mais elevadas com várias doenças crónicas, incluindo doenças autoimunes, alguns cancros, doenças cardiovasculares, doenças infecciosas, esquizofrenia e diabetes tipo 2. Uma vez que os protetores solares exercem a sua ação bloqueando, de diversos modos, os efeitos da radiação UV-B, radiação esta que é necessária à síntese de Vitamina D, surgiram preocupações quanto ao seu possível impacto que os protetores poderiam ter no status desta vitamina que nos é benéfica.

Após uma revisão da literatura atual sobre a influência dos protetores solares na produção de Vitamina D, revela-se que a utilização de protetor solar não terá, provavelmente, um impacto clinicamente significativo no status de Vitamina D. De facto, de acordo com a maioria dos estudos, a sua utilização leva a uma menor síntese de Vitamina D cutânea e a uma atenuação do possível aumento de 25(OH)D que seria obtido na ausência de proteção. No entanto, o achado mais comum foi que esta possível atenuação da concentração sérica de 25(OH)D não seria o suficiente para a colocar fora dos limites de referência e, em muitos casos, era até desprezível. Assim, evidencia-se que os benefícios advenientes da proteção solar superam os riscos que esta poderá trazer ao status de Vitamina D. No entanto, poucos estudos procuraram investigar a influência da utilização crónica dos novos protetores solares recomendados que possuem um SPF superior a 50.

A influência dos protetores solares na remodelação óssea é um tema pouco explorado, provavelmente por vir em segundo lugar na cadeia da sua influência e por depender também de outros fatores que não só a Vitamina D. Ainda assim, de acordo com a literatura atual, é de igual modo pouco provável que os protetores solares exerçam uma influência sobre a remodelação óssea. Como revelado por alguns estudos, a ação destes protetores na Vitamina D não se revelou clinicamente significativa ao ponto de induzir alterações na função tiroideia ou noutros marcadores do metabolismo ósseo, achados estes concordantes com um outro estudo onde a massa óssea não foi afetada pela utilização de protetor solar. No entanto, esta área continua a necessitar de mais investigação, sendo possível que no futuro se chegue a diferentes conclusões.

Na atualidade, e perante a importância reconhecida da Vitamina D, a nível mundial começou-se então a adotar programas de fortificação alimentar com esta vitamina bem como a sensibilizar a população quanto a hábitos saudáveis de exposição solar e ao encorajamento da ingestão de suplementos vitamínicos nos casos em que estes se revelassem necessários, procurando prevenir a hipovitaminose D observada em diversas regiões do mundo, prevalente em mais de 1/3 da população mundial, e as suas consequências associadas na saúde. Neste sentido, deverá ser dada uma particular atenção às populações residentes em regiões que, devido à sua latitude ou alimentação típica, tendencialmente obtêm menor exposição solar ou Vitamina D proveniente de fontes alimentares, bem como às faixas etárias mais suscetíveis a apresentar os seus níveis reduzidos, como é o caso dos recém-nascidos e dos idosos, sobretudo aqueles institucionalizados, devendo estes grupos de risco ter o seu status de Vitamina D monitorizado de forma mais proactiva. Devido à discrepância de opiniões quanto ao nível adequado de 25(OH)D sérico, ainda não se alcançou consenso quanto à dose recomendada de suplementação de Vitamina D naqueles em que está estabelecida a sua deficiência. No entanto, alguns estudos têm sugerido que esta deverá estar compreendida entre 600-800 IU (15-20 µg) diário, salvo os casos em que o tratamento esteja destinado a um paciente que ainda não tenha completado um ano de vida, onde a dose deverá ser de 400 IU (10 µg) por dia.

Sendo os protetores uma das medidas preventivas mais importantes na prevenção de várias formas de cancro da pele e de outros malefícios advenientes da exposição à luz solar, continua a haver preocupações quanto à sua possível indução de deficiência de Vitamina D, também conhecida por ser um fator de prevenção de outros tipos de cancros, por parte de protetores solares de SPF superior aos mais frequentemente estudados. Assim, no futuro, o protetor solar ideal deveria providenciar proteção suficiente para o eritema induzido pela luz solar sem afetar a produção da Vitamina D cutânea. Contudo, sabemos que o comprimento de onda para o eritema induzido pela luz solar é de 308 nm e o espectro de radiação UV que induz a fotólise da 7-deidrocolesterol em pré-Vitamina D é entre os 290-320nm, atingindo o seu pico aos 297 nm, pelo que estes se sobrepõem parcialmente. Tendo por foco esta situação, a investigação atual nos protetores solares procura desenvolver um protetor solar que resolva esta problemática para que, um dia, possamos usufruir dos benefícios conhecidos dos protetores solares sem comprometer a suficiência desta vitamina indispensável para a vida humana, a Vitamina D.

Referências Bibliográficas

1. Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermatoendocrinol.* 2013;5(1):51–108.
2. Passeron T, Bouillon R, Callender V, Cestari T, Diepgen TL, Green AC, et al. Sunscreen photoprotection and vitamin D status. *Br J Dermatol.* 2019;181(5):916–31.
3. Mohania D, Chandel S, Kumar P, Verma V, Digvijay K, Tripathi D, et al. Ultraviolet Radiations: Skin Defense-Damage Mechanism. 2017; 996:71-87
4. Yap FHX, Chua HC, Tait CP. Active sunscreen ingredients in Australia. *Australas J Dermatol.* 2017;58(4):e160–70.
5. Cashman KD, O’Dea R. Exploration of strategic food vehicles for vitamin D fortification in low/lower-middle income countries. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019;195(June):3–8.
6. DGS – Norma nº 004/2019 de 14 de agosto. Disponível em <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0042019-de-14082019-pdf.aspx>
7. Xiao W, Wang Y, Pacios S, Li S, Graves DT. Cellular and Molecular Aspects of Bone Remodeling. *Front Oral Biol.* 2015;18:9–16.
8. Siddiqui JA, Partridge NC. Physiological bone remodeling: Systemic regulation and growth factor involvement. *Physiology.* 2016;31(3):233–45.
9. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology.* 13th edition. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2016.
10. Young AR, Greenaway J, Harrison GI, Lawrence KP, Sarkany R, Douki T, et al. Sub-optimal application of a high SPF sunscreen prevents epidermal DNA damage in vivo. *Acta Derm Venereol.* 2018;98(9):880–7.
11. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr.* 2014;111(1):23–45.
12. Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors Influencing Vitamin D Status. *Acta Derm Venereol.* 2011;91(2):115–24.
13. Holick MF. The Vitamin D Epidemic and its Health Consequences. *J Nutr.* 2005;135(11):2726S-2727S.

14. World Health Organization – Noncommunicable Diseases Country Profiles, 2011. Disponível em <https://www.who.int/nmh/publications/ncd-profiles-2018/en>
15. Libon F, Courtois J, Le Goff C, Lukas P, Fabregat-Cabello N, Seidel L, et al. Sunscreens block cutaneous vitamin D production with only a minimal effect on circulating 25-hydroxyvitamin D. *Arch Osteoporos*. 2017;12(1).
16. Neale RE, Khan SR, Lucas RM, Waterhouse M, Whiteman DC, Olsen CM. The effect of sunscreen on vitamin D: a review. *Br J Dermatol*. 2019;181(5):907–15.
17. World Health Organization – Ultraviolet radiation and health. Disponível em https://www.who.int/uv/uv_and_health/en/
18. The Skin Cancer Foundation – Sunscreen. Disponível em <https://www.skincancer.org/skin-cancer-prevention/sun-protection/sunscreen/>
19. Lorigo M, Cairrao E. Antioxidants as stabilizers of UV filters: an example for the UV-B filter octylmethoxycinnamate. *Biomed Dermatology*. 2019;3(1):1–9.
20. Velasco MVR, Sarruf FD, Salgado-Santos IMN, Haroutiounian-Filho CA, Kaneko TM, Baby AR. Broad spectrum bioactive sunscreens. *Int J Pharm*. 2008;363(1–2):50–7.
21. saes da Silva E, Tavares R, da Silva Paulitsch F, Zhang L. Use of sunscreen and risk of melanoma and non-melanoma skin cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Dermatology*. 2018;28(2):186–201.
22. Rueegg CS, Stenehjem JS, Egger M, Ghiasvand R, Cho E, Lund E, et al. Challenges in assessing the sunscreen-melanoma association. *Int J Cancer*. 2019;144(11):2651–68.
23. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2017;13(8):466–79. Disponível em <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2017.31>
24. Institute of Medicine 2011. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press. 2011. Disponível em <https://doi.org/10.17226/13050>
25. Petersen B, Datta P, Philipsen PA, Wulf HC. Sunscreen use and failures - On site observations on a sun-holiday. *Photochem Photobiol Sci*. 2013;12(1):190–6.
26. Holick M. Vitamin D : importance in the prevention of cancers , type 1 diabetes , heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr*. 2004;(February):362–71.

27. Huang JC, Sakata T, Pflieger LL, Bencsik M, Halloran BP, Bikle DD, et al. PTH Differentially Regulates Expression of RANKL and OPG. *J Bone Miner Res.* 2004;19(2):235–44.
28. Stamp TCB, Walker PG, Perry W, Jenkins M V. Nutritional osteomalacia and late Rickets in Greater London, 1974-1979: Clinical and metabolic studies in 45 patients. *Clin Endocrinol Metab.* 1980;9(1):81–105.
29. Creo AL, Thacher TD, Pettifor JM, Strand MA, Fischer PR. Nutritional rickets around the world: an update. *Paediatr Int Child Health* [Internet]. 2017;37(2):84–98. Disponível em <http://dx.doi.org/10.1080/20469047.2016.1248170>
30. Holick MF. Mayo Clinic Proceedings. Vitamin D Deficiency: What a Pain It is. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2003;78(12):1457-9. Disponível em <http://dx.doi.org/10.4065/78.12.1457>
31. Hollis BW. Use of topical sunscreen for the evaluation of regional synthesis of vitamin D₃. *J Am Acad Dermatol.* 1990;22(5):772–5.
32. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, Maclaughlin JA, Holick MF. Sunscreens Suppress Cutaneous Vitamin D₃ Synthesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;64(6):1165–8.
33. Faurschou A, Beyer DM, Schmedes A, Bogh MK, Philipsen PA, Wulf HC. The relation between sunscreen layer thickness and vitamin D production after ultraviolet B exposure: A randomized clinical trial. *Br J Dermatol.* 2012;167(2):391–5.
34. ayaratne N, Russell A, van der Pols JC. Sun protection and vitamin D status in an Australian subtropical community. *Prev Med (Baltim)* [Internet]. 2012;55(2):146–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2012.05.011>
35. R. Marks, P. A. Foley, D. Jolley, K. R. Knight, J. Harrison, S. C. Thompson. The effect of regular sunscreen use on vitamin D levels in an Australian population. Results of a randomized controlled trial. *Arch Dermatol.* 1995 Apr; 131(4): 415–421.
36. Farrerons J, Barnadas M, Rodríguez J, Renau A, Yoldi B, López-Navidad A, et al. Clinically prescribed sunscreen (sun protection factor 15) does not decrease serum vitamin D concentration sufficiently either to induce changes in parathyroid function or in metabolic markers. *Br J Dermatol.* 1998;139(3):422–7.
37. Gilbert R, Martin RM, Fraser WD, Lewis S, Donovan J, Hamdy F, et al. Predictors of 25-hydroxyvitamin D and its association with risk factors for prostate cancer: evidence from the prostate testing for cancer and treatment study. *Cancer Causes Control.* 2012;23(4):575–88.

38. Al-Mutairi N, Issa BI, Nair V. Photoprotection and vitamin D status: A study on awareness, knowledge and attitude towards sun protection in general population from Kuwait, and its relation with vitamin D levels. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2012;78(3):342–9.
39. Vierucci F, Del Pistoia M, Fanos M, Gori M, Carlone G, Erba P, et al. Vitamin D status and predictors of hypovitaminosis D in Italian children and adolescents: A cross-sectional study. *Eur J Pediatr*. 2013;172(12):1607–17.
40. Nakamura K, Kitamura K, Takachi R, Saito T, Kobayashi R, Oshiki R, et al. Impact of demographic, environmental, and lifestyle factors on vitamin D sufficiency in 9084 Japanese adults. *Bone* [Internet]. 2015;74:10–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2014.12.064>
41. Arabi A, El Rassi R, El-Hajj Fuleihan G. Hypovitaminosis D in developing countries-prevalence, risk factors and outcomes. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2010;6(10):550–61. Disponível em <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2010.146>
42. Gharaibeh MA, Stoecker BJ. Assessment of serum 25(OH)D concentration in women of childbearing age and their preschool children in Northern Jordan during summer. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2009;63(11):1320–6. Disponível em <http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2009.99>
43. Farrerons J, Barnadas M, López-Navidad A, Renau A, Rodríguez J, Yoldi B, et al. Sunscreen and risk of osteoporosis in the elderly: A two-year follow-up. *Dermatology*. 2001;202(1):27–30.
44. Holick MF. The Photobiology of Vitamin D and Its Consequences for Humans. *Ann N Y Acad Sci*. 1985;453(1):1–13.
45. Farrerons J, Barnadas M, Rodríguez J, Renau A, Yoldi B, López-Navidad A, et al. Clinically prescribed sunscreen (sun protection factor 15) does not decrease serum vitamin D concentration sufficiently either to induce changes in parathyroid function or in metabolic markers. *Br J Dermatol*. 1998;139(3):422–7.
46. Young AR, Claveau J, Rossi AB. Ultraviolet radiation and the skin: Photobiology and sunscreen photoprotection. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):S100–9.
47. Young AR, Orchard GE, Harrison GI, Klock JL. The detrimental effects of daily sub-erythemal exposure on human skin in vivo can be prevented by a daily-care broad-spectrum sunscreen [4]. *J Invest Dermatol*. 2007;127(4):975–8.

48. Lejeune F, Christiaens F, Bernerd F. Evaluation of sunscreen products using a reconstructed skin model exposed to simulated daily ultraviolet radiation: Relevance of filtration profile and SPF value for daily photoprotection. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2008;24(5):249–55.
49. Bikle D. Vitamin D: Production, Metabolism, and Mechanisms of Action. [Updated 2017 Aug 11]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278935/>
50. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol - Ren Physiol*. 2005;289(1 58-1):8–28.
51. Holick MF. McCollum Award Lecture, 1994: Vitamin D – new horizons for the 21st century. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 1994;60(4):619–30. Disponível em <https://doi.org/10.1093/ajcn/60.4.619>
52. MedicalNewsToday – What are the health benefits of Vitamin D?. Disponível em <https://www.medicalnewstoday.com/articles/161618#sources-of-vitamin-d>
53. Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing vitamin d status. *Acta Derm Venereol*. 2011;91(2):115–24.
54. Ruiz-Ojeda FJ, Anguita-Ruiz A, Leis R, Aguilera CM. Genetic factors and molecular mechanisms of Vitamin D and obesity relationship. *Ann Nutr Metab*. 2018;73(2):89–99.
55. Kenkre JS, Bassett JHD. The bone remodelling cycle. Vol. 55, *Annals of Clinical Biochemistry*. 2018. 308–327 p.
56. Delaissé JM, Andersen TL, Engsig MT, Henriksen K, Troen T, Blavier L. Matrix metalloproteinases (MMP) and cathepsin K contribute differently to osteoclastic activities. *Microsc Res Tech*. 2003;61(6):504–13.
57. Weinstein RS, Jilka RL, Michael Parfitt A, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest*. 1998;102(2):274–82.