

# **A Importância da Vitamina D**

**Sofia Isabel Ferreira Soares**

Dissertação para a obtenção do grau de Mestre em

**Medicina**

(mestrado integrado)

Orientador: Professor Doutor Miguel Castelo-Branco

**junho de 2022**

## A Importância da Vitamina D

## Resumo

A vitamina D tem como objetivo essencial a regulação de vários processos fisiológicos e tem sido relacionada com diversas patologias.

A elevada prevalência de vitamina D é, hoje em dia, considerada como um problema de saúde pública que afeta vários países da Europa e os EUA e ocorre com frequência no mundo todo.

Não nos podemos esquecer também, que alimentos naturais, raramente fornecem uma quantidade suficiente de Vitamina D para suprir a sua falta. Por outro lado, alimentos enriquecidos com vitamina D e suplementos de vitamina D podem ajudar a preveni-la quando exposição solar for inadequada.

Existem cada vez mais evidências recentes, que correlacionam níveis insuficientes de vitamina D, com um risco aumentado de desenvolvimento de várias doenças, não apenas relacionadas com a componente óssea.

Nos últimos anos, o papel fisiológico da vitamina D tem sido largamente estudado e graças a isso a sua ação no metabolismo do cálcio é já bem conhecida, sendo esta uma das hormonas responsáveis pela manutenção dos níveis de cálcio sérico, através da promoção da absorção de cálcio e fósforo a partir do intestino e da reabsorção óssea de cálcio.

Contudo a importância clínica na vitamina D não acaba ou se esgota no metabolismo fosfocálcio, pois esta manifesta-se igualmente em várias outras condições médicas, como por exemplo diabetes, doenças cardiovasculares, esclerose múltipla, cancro, distúrbios psiquiátricos, doenças neuromusculares.

Partindo deste princípio, e tendo consciência do crescente número de doenças associadas a esta deficiência, nos últimos anos, tem-se verificado um aumento significativo do interesse pela vitamina D, tornando-se num tópico mediático, muito discutido pelos profissionais de saúde e pelos cidadãos em geral, dada a elevada relevância na clínica, que nos propomos explorar ao longo desta dissertação.

## A Importância da Vitamina D

Questões como a importância fisiológica da vitamina D, complicações associadas ao seu déficit, necessidade de rastreamento dos níveis normais, e sua suplementação, vêm sendo amplamente debatidos.

**Palavras-chave:** vitamina D; fontes de vitamina D; Níveis séricos de vitamina D; Doenças associadas à vitamina D.

## **Abstract**

Vitamin D has as its essential objective the regulation of several physiological processes and has been related to several pathologies.

The high prevalence of vitamin D is nowadays considered a public health problem that affects several countries in Europe and the USA and occurs frequently throughout the world.

We can't forget, too, that natural foods rarely provide a sufficient amount of Vitamin D to make up for the lack. On the other hand, foods enriched with vitamin D and vitamin D supplements can help prevent it when sun exposure is inadequate.

There is increasing recent evidence that correlates insufficient levels of vitamin D with an increased risk of developing several diseases, not only related to the bone component.

In recent years, the physiological role of vitamin D has been widely studied and, thanks to this, its action on calcium metabolism is already well known, being one of the hormones responsible for maintaining serum calcium levels, through the promotion of calcium absorption. calcium and phosphorus from the intestine and bone resorption of calcium.

However, the clinical importance of vitamin D does not end or is exhausted in the phosphocalcium metabolism, as this is also manifested in several other medical conditions, such as diabetes, cardiovascular diseases, multiple sclerosis, cancer, psychiatric disorders, neuromuscular diseases.

Based on this principle, and being aware of the growing number of diseases associated with this deficiency, in recent years there has been a significant increase in interest in vitamin D, becoming a media topic, much discussed by health professionals and citizens. in general, given the high relevance in the clinic, which we propose to explore throughout this dissertation.

## A Importância da Vitamina D

Issues such as the physiological importance of vitamin D, complications associated with its deficiency, the need for screening for normal levels, and its supplementation, have been widely debated.

**Keywords:** vitamin D; Sources of Vitamin D; Serum levels of vitamin D; Diseases associated with vitamin D.

## **Agradecimentos**

Agradecimento especial, ao meu orientador, Professor Doutor Miguel Castelo-Branco, por todo o apoio e empenho na elaboração deste trabalho, pela disponibilidade pessoal e transmissão de conhecimentos.

A ti, Mãe por todo o apoio, carinho e suporte nesta e em todas as aventuras da minha vida. Sem a tua presença seria impossível ter chegado até aqui.

“Sempre juntas até ao fim”

## A Importância da Vitamina D

# Índice

Resumo.....	iii
Abstract.....	v
AGRADECIMENTOS .....	vii
Índice de figuras:.....	xi
Índice de tabelas:.....	xiii
Introdução .....	1
Capítulo 1 – História .....	3
Capítulo 2 – Importância das Vitaminas .....	5
Capítulo 2.1 – Relação entre o equilíbrio a deficiência e o excesso de vitaminas no organismo .....	10
Capítulo 3 - Vitamina D e seus derivados .....	15
Capítulo 3.1 - Caracterização da vitamina D .....	15
Capítulo 3.2 - Propriedades físico-químicas da vitamina D.....	15
Capítulo 4 - Fontes de vitamina D.....	19
Capítulo 4.1 - Fonte Endógena .....	24
Capítulo 4.2 – Síntese de vitamina D e a pigmentação cutânea.....	24
Capítulo 4.3. – Vitamina D e obesidade .....	26
Capítulo 4.4 – Protetores solares e vitamina D.....	28
Capítulo 5 – Necessidades diárias de vitamina D .....	33
Capítulo 6 - Hipovitaminose .....	37
Capítulo 7 - Prevenção e Tratamento .....	41
Conclusão .....	47
Bibliografia .....	49

## A Importância da Vitamina D

# Índice de Figuras

**Figura 1** - Beribéri

**Figura 2** – Raquitismo

**Figura 3** - Pelagra

**Figura 4** - Escorbuto

**Figura 5** - Estrutura química do ergocalciferol (vitamina D<sub>2</sub>) e do colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>)

**Figura 6** - Estrutura química do ergosterol, pré-vitamina D<sub>2</sub> e vitamina D<sub>2</sub>

**Figura 7** - Estrutura química do 7-dihidrocolesterol, pré-vitamina D<sub>3</sub> e vitamina D<sub>3</sub>

**Figura 8** - Estrutura química do calcidiol [(25(OH)D<sub>2</sub> (à esquerda) e 25(OH)D<sub>3</sub> (à direita)]

**Figura 9** - Esquema do metabolismo da vitamina D no homem

**Figura 10** - Proporções da vitamina D em determinados alimentos (Adaptado de Lichtenstein et al., 2013)

**Figura 11** - Estação onde se observa uma prevalência mais elevada de hipovitaminose D

## A Importância da Vitamina D

## Índice de Tabelas

**Tabela 1** - Resumo das fontes e funções das vitaminas.

**Tabela 2** - Doses Diárias Recomendadas.

**Tabela 3** - Equivalentes em peso IU de vitaminas.

**Tabela 4** - Efeitos da deficiência de algumas vitaminas.

**Tabela 5** - Principais fontes alimentares de vitamina D.

**Tabela 6** - Valores de referência para a ingestão de vitamina D (Adaptado de Holick et al. (2011)).

**Tabela 7** - Doses diárias de vitamina D recomendadas, consoante a fase de vida do indivíduo.

**Tabela 8** - Classificação do nível sérico de 25(OH)D em Portugal (Direção Geral da Saúde, 2019).

**Tabela 9** - Recomendação sobre a suplementação de vitamina D (Direção Geral da Saúde, 2019).

**Tabela 10** - Fármacos disponíveis no mercado português.

## A Importância da Vitamina D

## Introdução

A denominação “vitamina D” é empregada para representar um grupo de hormonas esteroides com diferentes graus de atividade, contudo apresentam ações biológicas semelhantes.<sup>1</sup>

Em 1928, foi atribuído o prémio Nobel da Química ao grupo liderado por Adolf Windaus por estes terem conseguido isolar e identificar as duas principais formas da vitamina D: o colecalciferol (ou vitamina D<sub>3</sub>, de origem animal ou sintetizado na pele) e o ergocalciferol (ou vitamina D<sub>2</sub>, de origem vegetal).<sup>2</sup>

A vitamina D tem como efeito biológico principal, a promoção da mineralização óssea e a regulação da homeostasia do metabolismo cálcio-fósforo. A vitamina D atua como uma hormona regulando a expressão de mais de 200 genes em diferentes tipos de células com recetores específicos.

A vitamina D é considerada um nutriente essencial, que pode ser obtida através de exposição solar, designada por produção endógena e obtenção através de dieta e alimentos fortificados, também chamada de exógena.

A sua função biológica extra-esqueleto tem sido amplamente estudada e o seu défice associado a risco aumentado para diversas patologias, nomeadamente autoimunes, neoplásicas, cardiovasculares e neurológicas, entre outras. No entanto, esta mantém-se uma área de controvérsia e está por demonstrar a relação causa efeito entre deficiência de vitamina D e patologia não esquelética, e o benefício da suplementação com esse objetivo.

Sabe-se que apenas 10 a 20% da vitamina D<sub>3</sub> necessária à adequada função do organismo provém da dieta nos seres humanos e através de várias avaliações epidemiológicas comprovamos que uma grande parte da população mundial apresenta baixos níveis.

Como principais e mais importantes funções da vitamina D podemos enumerar, a regulação e a manutenção dos níveis plasmáticos de cálcio e fósforo, aumentando a captação intestinal, minimizando a perda renal e estimulando a reabsorção óssea, quando necessário.

## A Importância da Vitamina D

Já relativamente à célula muscular esquelética, a vitamina D atua através do mecanismo clássico de ligação a um recetor nuclear e de ligação a um recetor de membrana, realizando ações que envolvem o transporte de cálcio, a síntese proteica e a velocidade de contração muscular.

Nos últimos anos, a hipovitaminose D tem sido um problema à escala mundial.

## Capítulo 1 – História

Com a revolução industrial ocorreu a epidemia de raquitismo na Europa e durante muitas décadas existiram várias pesquisas e estudos, até que em 1882, um médico polaco 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 precedeu uma correlação entre o sol a curado raquitismo concluindo assim que os banhos de sol curavam a enfermidade.

Em 1892, o cientista britânico T. A. Palm confirmou a relação entre a distribuição geográfica do raquitismo e a proporção de luz solar na região. Paralelamente, neste mesmo período, um pesquisador francês reportou cura entre aqueles a quem foi administrado um remédio caseiro, o óleo de fígado de bacalhau<sup>3</sup>.

Apesar dessas descobertas, no início do século XX o raquitismo ainda era identificado em regiões da Europa. Em 1913, H. Steenbock e E. B. Hart, da Universidade de Wisconsin, demonstraram a relação entre a luz solar e a estrutura óssea ao mostrarem que cabras produtoras de leite mantidas em ambientes fechados perdiam grande quantidade de cálcio esquelético quando comparadas a cabras mantidas ao ar livre.

A sua pesquisa trouxe o conhecimento de que através dos raios solares, doenças como o raquitismo poderiam ser prevenidas ou até mesmo curadas. Graças a sua descoberta a fototerapia passou a ser uma prática comum, indicada por muitos profissionais da saúde a partir daquela época.

Seis anos depois, o cientista alemão K. Huldschinsky realizou um experimento inovador, com o qual curou o raquitismo de crianças utilizando luz ultravioleta produzida artificialmente.

Dois anos depois, os pesquisadores Alfred F. Hess e L. F. Unger, da Universidade de Columbia, confirmaram a cura de doenças como o raquitismo com a exposição solar.

## A Importância da Vitamina D

No campo da Nutrição, o médico inglês Sir Edward Mellanby acreditava ainda que o raquitismo pudesse ocorrer devido a alguma deficiência dietética. Em 1918, induziu o raquitismo em cães, mantendo-os em espaços fechados e apenas se alimentando de aveia.

Quando os animais foram curados recebendo óleo de fígado de bacalhau, Mellanby acreditou que a cura se devia à vitamina A, identificada nos óleos<sup>4</sup>, o que foi posteriormente refutado por Elmer V. McCollum, ao identificar que aquecendo e oxigenando o óleo, este se tornava incapaz de curar a xeroftalmia, contudo permanecia eficaz contra o raquitismo.

E assim McCollum, na publicação de suas pesquisas em 1922, considerando as recém nomeadas vitaminas A, B e C, chamou sua nova descoberta de “vitamina D”<sup>5</sup>.

Mais tarde, outros estudos mostraram que alguns alimentos irradiados com luz ultravioleta funcionavam contra o raquitismo tão bem quanto o óleo de fígado de bacalhau.

A partir daí, iniciou-se a busca para encontrar nos alimentos e na pele qual era a substância exata ativada pela irradiação ultravioleta<sup>6</sup>.

Ao final da década de 20, as estruturas químicas da vitamina D foram identificadas no laboratório do Professor Windaus, na Universidade de Göttingen (Alemanha), que recebeu o Prêmio Nobel de Química em 1928 por seu trabalho em esteróis e sua relação com vitaminas<sup>7</sup>.

## Capítulo 2 – Importância das Vitaminas

Segundo a literatura, o termo vitamina foi criado pelo bioquímico Casimir Funk, em 1911, que resulta da derivação da palavra “vida”, provinda do latim *vita*, e da palavra “amina”, característica de compostos de azoto<sup>8</sup>.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (DGS) as vitaminas são nutrientes indispensáveis ao crescimento e à manutenção da vida. Como o nosso organismo não tem a capacidade de as sintetizar, temos que assegurar a sua ingestão através da alimentação.

Dentro deste pensamento, já vários autores, definiam as vitaminas como compostos de natureza orgânica, essenciais para o crescimento e subsistência da saúde do Homem e de outras espécies animais, tendo estes que as consumir a nível da dieta alimentar<sup>9</sup>.

Já Rosenberg, descreve que: “As vitaminas são compostos orgânicos, indispensáveis ao crescimento normal e à manutenção da vida dos animais, incluindo o Homem, os quais, como regra, são incapazes de produzir estes compostos por processos anabólicos, independentes do meio com exclusão do ar. Estes compostos são efetivos em pequenas quantidades, não fornecem energia e não são utilizados para a edificação da estrutura do organismo, mas são essenciais para a transformação de energia e para a regulação do metabolismo das unidades estruturais.”<sup>10</sup>.

É comum ouvir-se a distinção das vitaminas em dois grandes grupos: hidrossolúveis e lipossolúveis<sup>11</sup>. Trata-se de uma distinção baseada na solubilidade das vitaminas, ou seja, permite diferenciar as vitaminas solúveis em águas das vitaminas solúveis em lípidos (gordura). Esta diferenciação é importante porque as vitaminas solúveis em água são armazenadas por pouco tempo e necessitam de ser ingeridas diariamente.

Todas elas têm características e formas de atuação díspares, contudo as vitaminas lipossolúveis merecem especial atenção, uma vez que podem acumular-se no organismo e podem alcançar níveis de alta toxicidade no organismo. Já as vitaminas hidrossolúveis têm função de coenzimas ou fazem parte de moléculas de coenzimas.

Das vitaminas lipossolúveis fazem parte as vitaminas A (retinol), D (calciferol), E (tocoferol) e K (filoquinono) e das hidrossolúveis fazem parte vitaminas do complexo B (vitamina B1 (tiamina), B2 (riboflavina), B6 (piridoxina), B12 (cobalamina), Biotina (ex-vitamina B7), ácido-fólico, niacina, ácido-pantoténico e a vitamina C).

As primeiras são encontradas, geralmente, nos alimentos de origem animal. Ao contrário das hidrossolúveis, as lipossolúveis podem ser armazenadas no organismo, sendo obtidas pela alimentação ou suplementação. A vitamina A fica armazenada predominantemente no fígado, enquanto as vitaminas D e E permanecem no tecido adiposo e muscular. A exceção é a vitamina K, que não consegue ser armazenada em quantidades suficientes e, por isso, necessita de fornecimento regular.

As vitaminas hidrossolúveis devido às suas características, não são armazenadas no organismo, sendo eliminadas diariamente pelas vias de excreção (principalmente urinária). Dada a falta de armazenamento, é necessário um suprimento diário destas vitaminas no organismo.

Relativamente à absorção das vitaminas estas também diferem já que nas lipossolúveis esta é realizada no intestino através da ação de sais biliares segregados pelo fígado.

Nas vitaminas hidrossolúveis a absorção é feita pelo intestino e transportadas pelo sistema circulatório até aos tecidos onde vão ser utilizadas. Estas, contrariamente às vitaminas lipossolúveis não se acumulam em doses elevadas no organismo, sendo o excesso das mesmas excretadas pela urina<sup>12</sup>.

Para alguns autores o termo “vitamina” só deve ser empregue quando existe uma sequência de micronutrientes essenciais que obedecem a critérios que iremos enumerar seguidamente:

## A Importância da Vitamina D

- São componentes naturais dos alimentos;
- São compostos orgânicos diferentes dos lípidos, glícidos e das proteínas;
- Não são sintetizados pelo Homem em quantidades suficientes para a função fisiológica normal e são, por isso, essenciais;
- A sua carência provoca uma síndrome de deficiência específica conduzindo a diversas patologias.

De seguida apresentaremos uma Tabela Resumo das fontes e funções das vitaminas.

*Tabela 1 - Resumo das fontes e funções das vitaminas.*

<b>Vitaminas</b>	<b>Principais Fontes Alimentares</b>	<b>Principais Funções</b>
<b>A (Retinol)</b>	Leite e derivados, gema de ovo, fígado, hortícolas e peixe	Contribui para a manutenção da saúde da visão, pele, cabelo, para a função reprodutora e para um crescimento saudável.
<b>D (Calciferol)</b>	Gorduras vegetais, óleo de fígado de peixe, manteiga, ovos e ainda a partir da exposição solar	Facilita a utilização de cálcio e de fósforo pelo organismo.
<b>E (Tocoferol)</b>	Óleos vegetais, germe de trigo, pão integral, ovos, leite, manteiga, frutos secos, milho, arroz	Participa na formação e funcionamento dos músculos e outros tecidos. Protege os ácidos gordos essenciais.
<b>K</b>	Folhas de vegetais verdes.	É necessária para a normal coagulação sanguínea.
<b>Ácido Fólico (Folacina)</b>	Folhas de vegetais verdes, pão integral, laranjas, leite, queijo, fígado e rim	Previne o aparecimento de determinadas anemias. É essencial para a formação de células sanguíneas, para o ótimo funcionamento do sistema nervoso e da medula óssea e para um saudável crescimento.
<b>Ácido Pantoténico</b>	Fígado e rim, ovos, vegetais e legumes verdes	É necessário para o metabolismo das proteínas, gorduras e glícidos e para a formação de algumas hormonas. Participa também na regeneração tecidular.
<b>B1 (Tiamina)</b>	Cereais e pão integral, levedura e hortícolas	Participa na obtenção de energia a partir dos alimentos e no normal funcionamento dos músculos e do sistema nervoso.

## A Importância da Vitamina D

<b>B2</b> <b>(Riboflavina)</b>	Leite e derivados, peixe, fígado e rim, hortícolas e leveduras	É necessária para uma pele saudável. Participa na utilização dos glícidos, das proteínas e das gorduras pelo organismo e na libertação de energia para ser utilizada pelas células. É essencial para o crescimento.
<b>B6</b> <b>(Piridoxina)</b>	Fígado e rim, ovos, vegetais verdes, tomate e carne	Essencial para uma utilização correta das proteínas. Participa na formação dos glóbulos vermelhos do sangue e no normal funcionamento do sistema nervoso.
<b>B12</b> <b>(Cianocobalamina)</b>	Fígado, leite e derivados, ovos e produtos de origem animal	Contribui para a prevenção do aparecimento de certos tipos de anemia e na formação dos glóbulos vermelhos do sangue. Suporta o funcionamento correto do sistema nervoso. É importante no metabolismo dos açúcares.
<b>Biotina</b>	Gema de ovo, fígado e rim, vegetais frescos, leite, carne e levedura	Atua no metabolismo dos açúcares, gorduras e proteínas e na produção de energia. É essencial para um crescimento saudável
<b>C</b> <b>(Ácido Ascórbico)</b>	Citrinos, tomate, morangos, kiwis, brócolos, acerola, hortaliças e folhas verdes	É importante na formação do colagénio e tem um papel nos mecanismos de auto - defesa do organismo contra infeções.  Facilita a absorção do ferro alimentar. É fundamental na manutenção da integridade dos vasos sanguíneos.  Desempenha um importante papel antioxidante ao nível celular
<b>Niacina</b> <b>(Ácido Nicotínico)</b>	Levedura, trigo, arroz, leite e derivados e carne	Participa nas reações de produção de energia pelas células. Pode intervir como vasodilatador.

Fonte: DGS

Mesmo sabendo que elas estão presentes nos alimentos é importante ter em conta que como podem ser facilmente destruídas por exposição ao oxigénio é inecessário ter cuidados especiais no processamento, armazenamento e consumo dos alimentos, evitando que haja uma degradação no seu teor vitamínico (por exemplo: as verduras,

## A Importância da Vitamina D

legumes e frutas devem ser consumidos preferencialmente crus e cortados apenas imediatamente antes de serem ingeridos).

A melhor forma de manter todas as vitaminas em quantidades adequadas, nas concentrações necessárias para a manutenção do nosso organismo, é ter uma alimentação equilibrada e variada e para isso devemos ter em conta as Doses Diárias Recomendadas.

Tabela 2 - Doses Diárias Recomendadas

Nutrient Requirements of Beef Cattle [http://books.nap.edu/openbook.php?record\\_id=9791&page=76](http://books.nap.edu/openbook.php?record_id=9791&page=76)

<b>Doses Diárias Recomendadas</b>									
A	D	E	B11	B3	B2	B1	B6	B12	C
1,0mg	5,0mg	10,0mg	200ug	19mg	1,7mg	1,5mg	2,0mg	2,0ug	60mg

Existem também há vários anos, medidas em Unidades Internacionais (IU), para as vitaminas A, D e E têm sido a *International Unit (IU)*, definido pela United States Pharmacopeia, e baseado em medidas de atividade biológica.

A tabela abaixo ilustra os equivalentes em peso IU destas vitaminas.

Tabela 3 - Equivalentes em peso IU de vitaminas.

<b>Vitamina</b>	<b>IU</b>	<b>Equivalente em peso</b>
<b>Vitamina A</b>	1 IU de trans-retinol	0.300 ug
	1 IU de acetato trans-retinol	0.344 ug
	1 IU de beta-caroteno	0.600 ug
<b>Vitamina D</b>	1 IU de vitamina D <sub>3</sub>	1.00 mg
<b>Vitamina E</b>	1 IU de acetato de d, Ialfa-tocoferol	1.00 mg

Baseando-nos em alguns autores, podemos ver a vitamina D como exceção, pois estes consideram-na como uma vitamina única, pelo fato de esta, para além de poder ser consumida através de fontes alimentares, poder ser metabolizada pelo próprio organismo através da exposição solar, como será explicado ao longo do trabalho<sup>13</sup>.

Contudo a classificação das vitaminas não se esgota por aqui existindo também autores que a fazem tendo em conta o mecanismo de ação, sendo esta uma classificação funcional das vitaminas, em:

- Vitaminas que atuam na síntese proteica, auxiliando na fase de transcrição do ADN em ARN mensageiro (vitamina A e vitamina D);
- Vitaminas que atuam catalisando reações de transferência de grupos (vitaminas do complexo B, nomeadamente a tiamina, o ácido pantoténico, a piridoxina, o ácido fólico e a cobalamina);
- Vitaminas responsáveis na transferência de eletrões (riboflavina; niacina e a vitamina C);
- Vitaminas com função antioxidante (vitamina C e vitamina E).
- 

## **2.1 – Relação entre o equilíbrio a deficiência e o excesso de vitaminas no organismo**

As vitaminas são substâncias lábeis, alterando-se facilmente por mudanças de temperatura, pH e também por armazenamento prolongado.

E sem qualquer dúvida estas são compostos orgânicos que desempenham um papel crucial em inúmeras funções biológicas, contudo estas podem levar tanto a deficiências como a excessos prejudiciais ao organismo.

Dentro deste raciocínio podemos verificar que o consumo elevado aumenta o risco de ocorrência de um efeito prejudicial – a toxicidade, ao passo que quantidades muito pequenas de determinada vitamina pode causar um distúrbio nutricional.

Para quase todas as vitaminas as pessoas que consomem alimentos variados e realizam uma alimentação saudável, cuidada e variada têm pouca probabilidade de desenvolver a maioria das deficiências vitamínicas.

Já se falarmos em pessoas que seguem uma dieta restritiva, ou que passam várias horas em jejuns prolongados (mais de 14h) e que na janela de alimentação não se alimentam corretamente, as deficiências podem desenvolver-se, pois não contem o suficiente de vitaminas.

Outro grupo preocupante, são os vegetarianos (que não consomem produtos animais) podem desenvolver uma deficiência de vitamina B12, obtida de produtos animais.

Pessoas que realizaram cirurgia bariátrica, que necessita de hemodiálise ou tinham um transtorno relacionado ao uso de álcool, podem também apresentar deficiências vitamínicas altas, beneficiando de uma toma diária de um multivitamínico.

Podemos assim agrupar três situações distintas, que mais frequentemente podem ocorrer:

- obtenção de todas as vitaminas de que necessitam a partir dos alimentos que se consome;
- deficiência em vitaminas pela falta de ingestão;
- e por fim, tomas de suplementos vitamínicos que acabam por fazer parte do seu regime de saúde com risco de overdose.

Estas devem portanto, ser consumidas com prudência e com proporcionalidade relativamente às necessidades diárias.

Graças ao conhecimento científico cada vez mais amplo em relação aos mecanismos de atuação das diversas vitaminas assim como a possibilidade, através da suplementação (cada vez mais acessível a todos) e do consumo de alimentos ricos nas mesmas, conseguir-se reverter um quadro de insuficiência vitamínica<sup>14</sup>, erradicando muitas doenças em diversos países, associadas à falta de vitaminas, como por exemplo, o beribéri, o raquitismo, a pelagra e o escorbuto (Figura 1, Figura 2, Figura 3 e Figura 4).

## A Importância da Vitamina D



Figura 1 - Beribéri



Figura 2 - Raquitismo



Figura 3 - Pelagra



Figura 4 - Escorbuto

Existem inúmeras razões que levam a um quadro de hipovitaminose:

- Falta de apetite, anorexia;
- Cozimento e conservação incorreta dos alimentos que leva a perda de vitaminas;
- As dietas de emagrecimento sem o acompanhamento de um nutricionista;
- Secreções digestivas insuficientes;
- Uso de medicamentos que interfira na absorção das vitaminas.

Na Tabela seguinte faz-se um resumo de alguns efeitos da deficiência de algumas vitaminas.

Tabela 4 - Efeitos da deficiência de algumas vitaminas.

Vitamina	A	B	C	D	E	K
O que a falta dela pode causar	A deficiência mais conhecida é a xeroftalmia (cegueira noturna).	B1 - Beribéri B2 - lesões nos lábios B3 - Pelagra, doença caracterizada por dermatite, diarreia e demência. B5 - câibras, cólicas B6 - aftas, náusea B8 - furúnculos B9 - anemia, fraqueza B12 - anemia, fadiga	Escorbuto, doença caracterizada por hemorragia, inchaço e pus na gengiva, feridas que não cicatrizam, "dentes moles", cansaço e dores no corpo.	Desordens do metabolismo ósseo, doenças inflamatórias e infecciosas, alteração da função cognitiva e imunológica.	Aumentam os riscos de derrame e catarata. Afeta sistema nervoso, olhos e músculos.	Sangramento nas mucosas: gengiva, nariz, vagina etc.; manchas roxas na pele e urina avermelhada.

Todas estas razões explicam o fato de que cada vez mais pessoas tomem suplementos vitamínicos, muitas vezes sem o acompanhamento médico e sem conhecimento que pode ser altamente prejudicial, sendo o maior e mais preocupante problema a ingestão excessiva de vitaminas podendo-se exceder as Doses Diárias Recomendadas e provocando efeitos tóxicos no organismo, graves para a saúde e bem-estar do Ser Humano.

Não nos podemos esquecer, contudo que durante a vida há determinadas circunstâncias em que são necessárias doses mais elevadas destas substâncias como<sup>15</sup>:

- Na gravidez onde as necessidades da mãe e da criança são maiores. Neste caso, se uma mulher estiver grávida ou pretende engravidar deve ingerir alimentos ou suplementos com vitamina C e ácido fólico.
- Se o indivíduo tiver mais de 50 anos deve consumir vitamina B12 na sua forma cristalina;
- Se o indivíduo for idoso e tiver pele escura deve ingerir maior quantidade em vitamina D.
- Alguns idosos ou hospitalizados são grupos identificados como suscetíveis a deficiência de vitamina devido à falta de apetite, entre outros fatores.

O uso do consumo de multivitamínicos, tem vários objetivos que vão desde quadros de constipações (uso de suplementos de vitamina C), quer para evitar más formações congénitas (uso de suplemento de ácido fólico) ou para fortalecer os ossos (uso de suplementos de vitamina D).

Contudo nem sempre estão só ligados a doenças como também ao bem-estar onde as razões da sua procura passam pelo aumento da energia e capacidade atlética, redução do colesterol, melhor cicatrização, cura do acne, prevenção da perda de cabelo e aparecimento de cabelo grisalho, etc.

Apesar ter efeitos benéficos em muitas situações e casos, a toma de multivitamínicos não parece reduzir o risco de desenvolver cancro ou distúrbios cardíacos ou de vasos sanguíneos (cardiovasculares), como muitas vezes se pensa.

## A Importância da Vitamina D

Segundo Barbara Schneeman (cit in FDA, 2009) da Food and Drug Administration “Um ponto importante das diretrizes é que os “suplementos nutricionais não são um substituto para uma dieta saudável” (FDA, 2009).

Em todos os casos ou idades devia-se ter especial atenção para que não haja falta ou excesso destes nutrientes.

## Capítulo 3 - Vitamina D e seus derivados

### 3.1 - Caracterização da vitamina D

Existem diferentes formas nutricionais de vitamina D, contudo vamos focar-nos em duas que demonstram interesse prático e científico:

- Colecalciferol ou vitamina D<sub>3</sub> (C<sub>22</sub>H<sub>44</sub>O): é de origem animal, e apresenta-se como a forma de vitamina D de maior importância quer ao nível do desempenho de funções biológicas quer de nutrição;
- Ergocalciferol ou vitamina D<sub>2</sub> (C<sub>28</sub>H<sub>44</sub>O): é de origem vegetal, sendo a forma mais utilizada ao nível da terapêutica<sup>16,17,18</sup>.

A vitamina D, é uma vitamina com características particulares, pois é a única vitamina sintetizada pelo organismo e considerada uma pró-hormona. Estas pró-hormonas são lipossolúveis e apresentam dois principais precursores biológicos inertes: vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol) e vitamina D<sub>3</sub> (coleciferol)<sup>19</sup>.

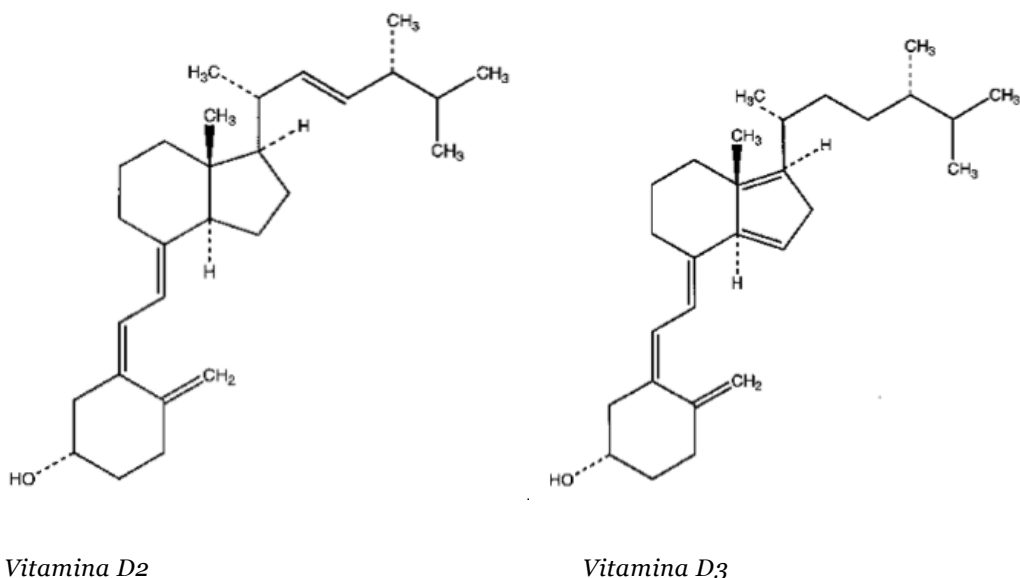
Esta vitamina pode ter origem endógena por síntese cutânea (D<sub>3</sub>) ou exógena, pela dieta e/ou suplementação (D<sub>3</sub> e D<sub>2</sub>).

### 3.2 - Propriedades físico-químicas da vitamina D

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-esteroide, pois apresenta um dos anéis clivados, ou seja, na sua estrutura química existe um anel aberto.

A vitamina D é encontrada em duas formas (figura 5): como ergocalciferol (vitamina D<sub>2</sub>), produzida pelas plantas, e como colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>), produzida no tecido animal pela ação da luz ultravioleta (290 a 310 nm) na molécula de 7-deidrocolesterol presente na pele.



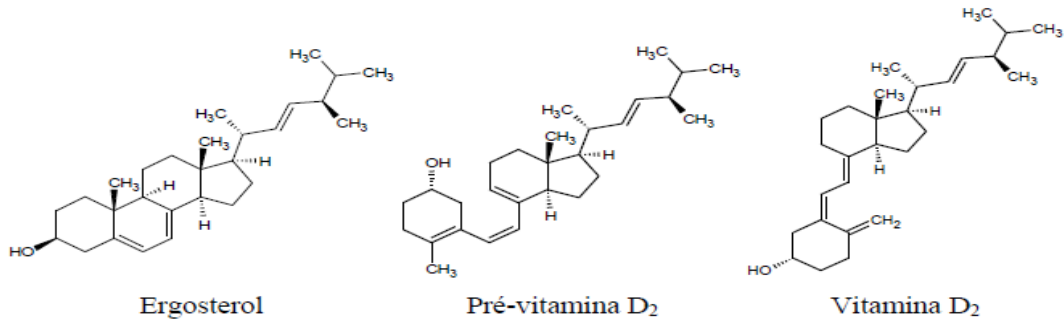
**Figura 5** - Estrutura química do ergocalciferol (vitamina D<sub>2</sub>) e do colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>).

Estima-se que em humanos 80 a 90% da vitamina D corpórea seja adquirida pela síntese cutânea, e o restante pela ingestão de alimentos que contenham esta vitamina.

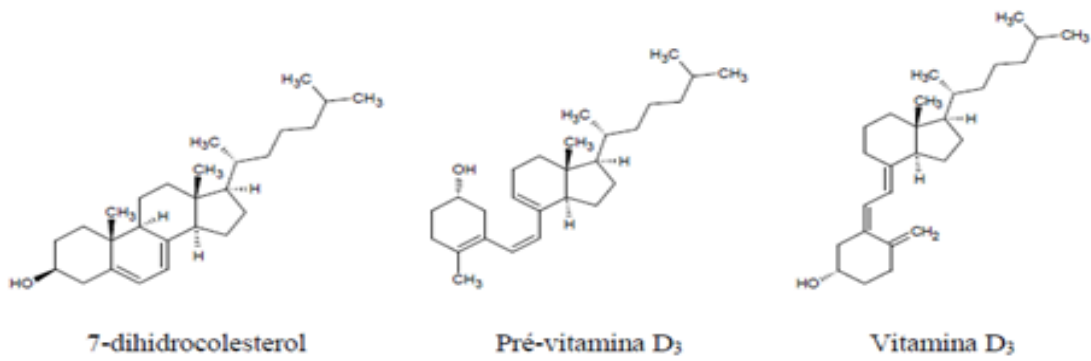
Os dois isômeros da vitamina D (vitamina D<sub>2</sub> e vitamina D<sub>3</sub>) resultam de reação fotoquímica, embora com origem em precursores diferentes.

Como tal, apresentam estruturas químicas semelhantes, mas não iguais<sup>2021</sup>. A principal diferença estrutural verifica-se na cadeia lateral. A vitamina D<sub>2</sub> (C<sub>28</sub>H<sub>44</sub>O; massa molecular 396,65 g/mol) possui a cadeia lateral do ergosterol (Figura 2) enquanto que a vitamina D<sub>3</sub> (C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>O; massa molecular 384,64 g/mol) possui cadeia lateral do colesterol (Figura 6).

## A Importância da Vitamina D



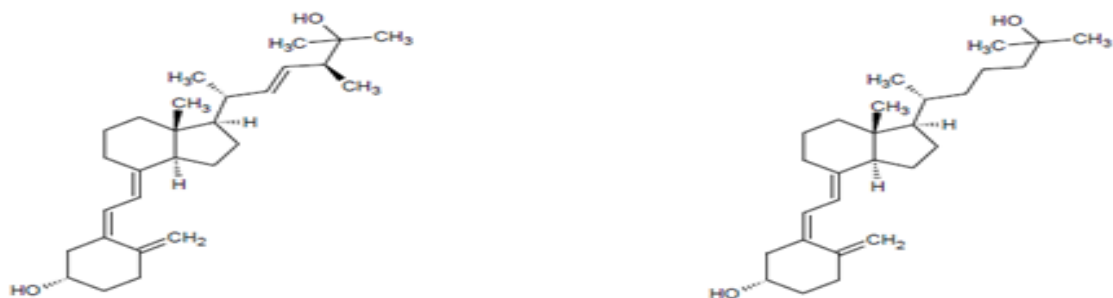
**Figura 6** – Estrutura química do ergosterol, pré-vitamina D<sub>2</sub> e vitamina D<sub>2</sub>.



**Figura 7** – Estrutura química do 7-dihidrocolesterol, pré-vitamina D<sub>3</sub> e vitamina D<sub>3</sub>.

No ergosterol (precursor da vitamina D<sub>2</sub>) verifica-se a presença de uma ligação dupla entre o carbono 22 e o carbono 23 e a adição de um grupo metil no carbono 24.

No processo de síntese da vitamina D<sub>2</sub> as características estruturais, anteriormente mencionadas, permanecem inalteradas até à obtenção do ergocalciferol (vitamina D<sub>2</sub>), como se verifica na Figura 8.



**Figura 8** – Estrutura química do calcitriol [(25(OH)D<sub>2</sub> (à esquerda) e 25(OH)D<sub>3</sub> (à direita)].

Tanto o ergocalciferol (logP 8,89) como o colecalciferol (logP 7,5) são lipossolúveis, com uma solubilidade em água de 0,000433 mg/mL e 0,00038 mg/mL, respetivamente. De acordo com a ‘regra dos cinco de Lipinski’, moléculas para administração oral devem ter um logP < 5, idealmente entre 1,35 – 1,8.

Podemos dizer que estas vitaminas estão no seu estado puro, quando se apresentam sob a forma de cristais de coloração branca-amarelada de pequenas dimensões e sem odor<sup>22</sup>.

Em termos de solubilidade, são compostos lipossolúveis, insolúveis em água, solúveis em etanol a 95%, acetona, benzeno, clorofórmio e éter.

Podemos acrescentar a estas características, que são resistentes à temperatura (sendo a vitamina D<sub>3</sub> a mais estável), apresentam elevada resistência aos processos de oxidação e são instáveis em soluções ácidas ou sob condições moderadamente acídicas, que provocam processos de isomerização<sup>23 24 25</sup>.

## Capítulo 4 - Fontes de vitamina D

A vitamina D é obtida através de três tipos de fontes:

- a partir da exposição solar,
- da dieta,
- da suplementação.

As células, a pele, os ossos, os dentes e os nervos saudáveis necessitam da vitamina D para manter o equilíbrio homeostático de cálcio, magnésio e fosfato. O nível sérico ótimo de vitamina D pode ser conseguido por via endógena, através da síntese cutânea ou por via exógena.

A vitamina D<sub>2</sub>, originária do ergosterol, é sintetizada por ação da radiação ultravioleta do tipo B (UVB) incidente sobre as plantas e os fungos, pelo que, o ser humano apenas a consegue obter de forma exógena.

No ser humano, a vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol) é maioritariamente de origem endógena, podendo também ser obtida através da dieta.

Assim podemos afirmar que a exposição solar assume-se como a principal fonte de obtenção de vitamina D (80-90%)<sup>26</sup>.

Após exposição às radiações solares, a pele é capaz de gerar, das radiações ultravioletas do tipo B (UVB), cujos comprimentos de onda se situam na faixa de 290-315 nm, vitamina D sob a forma de vitamina D<sub>3</sub><sup>27</sup>.

Os raios ultravioleta B penetram na epiderme (camada mais externa da pele) e reagem com uma substância presente nela, o 7-Deidrocolesterol, que se transforma em vitamina D<sub>3</sub>.

A vitamina dirige-se a corrente sanguínea e vai até o fígado, onde é transformada em calcifediol.

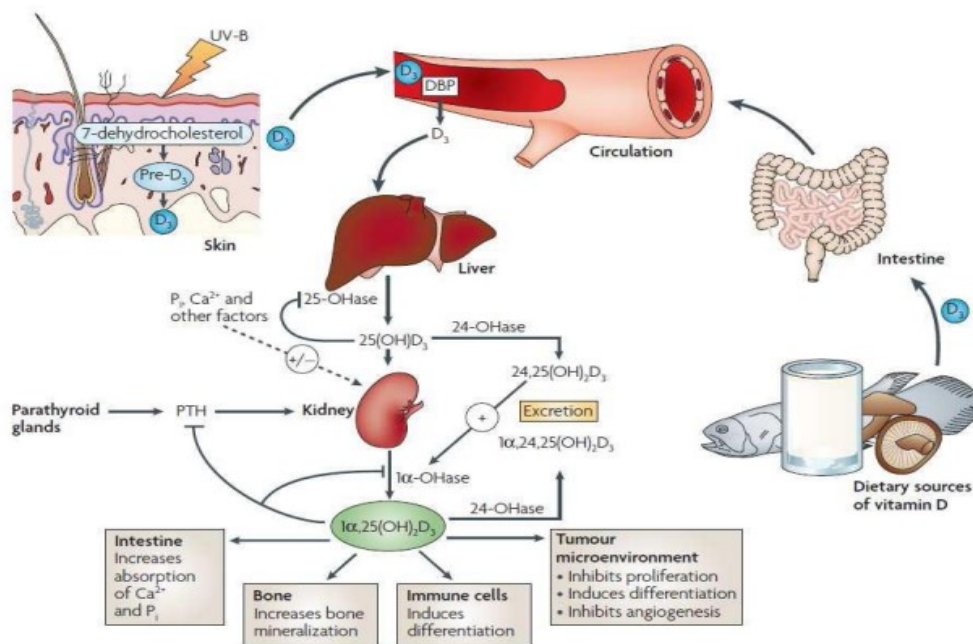
Segue para os rins, onde é convertido em calcitriol, a forma ativa da vitamina D. Finalmente, é distribuída pelo corpo através da corrente sanguínea.

## A Importância da Vitamina D

A conversão de compostos na pele ao receber raios UV-B do sol é um processo autorregulado que foi desenvolvido ao longo de toda a evolução do ser humano.

Assim, evita-se o risco de intoxicação com vitamina D – o excesso no organismo é eliminado pela urina e pelo suor, mas pode provocar vários problemas ao longo do tempo, como insuficiência renal.

O Instituto Nacional da Saúde dos Estados Unidos diz que a máxima quantidade tolerada de vitamina D no organismo não deve ultrapassar 4000 IU/dia, mas essa quantidade pode variar de pessoa para pessoa, conforme idade ou tipo sanguíneo.



**Figura 9** - Esquema do metabolismo da vitamina D no homem.

Devido a este facto, a vitamina D é vulgarmente designada por vitamina do Sol.

Já se pensarmos na Vitamina D que obtemos através da dieta concluímos que obtemos uma pequena parte das quantidades necessárias para satisfazer as necessidades do Ser Humano<sup>28 29</sup>.

Contudo existe alguma controvérsia sobre a exposição prolongada da pele aos raios UVB, por esta favorecer um envelhecimento precoce da pele, e pode originar situações mais graves, nomeadamente cancro<sup>30 31</sup>.

Na tentativa de evitar estas desvantagens associadas à exposição solar excessiva, é comum o uso de protetores solares que, podem limitar a síntese de vitamina D <sup>32</sup>.

O uso de protetores solares de fator 30 diminuem a síntese de vitamina D em mais de 95%.

Recomenda-se assim, para evitar uma exposição solar longa e com as desvantagens inerentes a aplicação e utilização de protetores solares, que esta seja substituída por uma exposição solar relativamente frequente (2 ou 3 vezes por semana) sem recurso a filtro solar durante um curto intervalo de tempo (10 a 15 minutos).

Não podemos esquecer outro fator de máxima importância que é a cor da pele, dado que é um fator que influencia a produção de vitamina D, ou seja indivíduos com pele mais escura necessitam de uma exposição mais prolongada (3-5 vezes maior) para produzirem a mesma quantidade de vitamina D que um indivíduo de pele clara.

Para além dos fatores anteriores, há outros que condicionam a síntese da vitamina D na pele:

- a latitude,
- a estação do ano,
- o vestuário,
- o estilo de vida,
- a poluição,
- condições meteorológicas.

Relativamente à latitude, existem estudos, que revelaram que em latitudes nórdicas, os níveis de vitamina D reduzem cerca de 20% desde o final do verão até meados do inverno.

No entanto, 30 minutos de exposição solar durante o período do verão originam uma quantidade de vitamina D suficiente.

## A Importância da Vitamina D

Os níveis de vitamina D variam ainda devido a fatores hormonais, genéticos e nutricionais. Um exemplo são os obesos que apresentam valores séricos de vitamina D menores, revelando uma relação indireta entre o Índice de Massa Corporal (IMC) e os valores séricos de vitamina D. Esta situação pode ser parcialmente justificada pela reduzida prática de atividade física e exposição solar.

A partir da dieta também se pode obter vitamina D. No entanto, como já referimos as quantidades obtidas não conseguem suprimir as necessidades diárias do indivíduo.

A maioria dos produtos naturais que possuem vitamina D constituem uma fonte pobre desta substância, contribuindo com menos de 10% para a DDR de vitamina D, como podemos verificar na tabela 1.

*Tabela 5 - Principais fontes alimentares de vitamina D.*

<b>Alimentos ricos em vitamina D</b>	<b>Porção</b>	<b>Quantidade de vitamina D</b>	<b>Energia</b>
Óleo de fígado de bacalhau	13,5 g	34 mcg	118 calorias
Salmão cozido	28 g	3,5 mcg	76 calorias
Ostras cruas	100 g	8 mcg	81 calorias
Arenque fresco	28 g	6,6 mcg	64 calorias
Leite Ninho fortificado	26 g	1,8 mcg	130 calorias
Ovo cozido	50 g	0,65	78 calorias
Fígado de galinha	84 g	1,1 mcg	115 calorias
Sardinhas enlatadas	28 g	2,1 mcg	83 calorias

Como fontes naturais mais ricas em vitamina D<sub>3</sub> destacam-se os óleos de fígado de peixe sendo o de bacalhau e de atum aqueles que possuem um maior conteúdo neste composto.

Estes óleos, para além de possuírem um conteúdo relativamente significativo em vitamina D, possuem também um conteúdo relevante em vitamina A<sup>33</sup>.

## A Importância da Vitamina D

Para além destes alimentos, podem ser também encontradas quantidades satisfatórias de vitamina D<sub>3</sub> em partes comestíveis de peixes que apresentam valores elevados de gordura (sardinha, cavala, atum,...), fígado de mamíferos, ovos e produtos lácteos<sup>34</sup>.

No caso dos produtos lácteos, e em particular do leite, este apresentava uma variação sazonal em vitamina D. Pensa-se que esta situação possa estar relacionada com a quantidade de luz solar que atinge a pele do animal, e que, permite que seja realizada a conversão da 7-deidrocolesterol da pele do animal em colecalciferol.

No caso da vitamina D<sub>2</sub>, as maiores fontes desta forma de vitamina D são os cogumelos que podem apresentar um teor entre 30 a 100 µg de vitamina D<sub>2</sub> por 100 g de produto <sup>35</sup>.



Figura 10 - Proporções da vitamina D em determinados alimentos (Adaptado de Lichtenstein et al., 2013)

## **4.1 - Fonte Endógena**

No Homem, a fonte de vitamina D com maior expressão é a endógena, que representa entre 80 a 90% da produção de vitamina D, na forma de colecalciferol.

A sua síntese é iniciada a partir do precursor esteroide, 7-dihidrocolecalciferol (7-DHC), presente na epiderme, que sofre uma reação não enzimática com a exposição à radiação UVB (comprimento de onda de 290-315 nm). O 7-DHC absorve a radiação UVB, incidente sob a pele, e é convertido em pré-vitamina D<sub>3</sub>.

Na pele, a pré vitamina D<sub>3</sub> é rapidamente convertida em vitamina D<sub>3</sub> pelo processo de isomerização térmica<sup>36</sup>.

## **4.2 – Síntese de vitamina D e a pigmentação cutânea**

Entre todos os fatores que influenciam os níveis de absorção, 80% da resposta são compostos da combinação de dose de radiação ultravioleta-B e o tipo de pele de base (fototipo)<sup>37</sup>.

A melanina reduz a absorção da vitamina, mas não a bloqueia, necessitando assim de mais exposição solar.

Assim, tons mais claros de pele necessitam de doses mais baixas de radiação ultravioleta para conversão do hormônio<sup>38</sup>. Por outro lado, já foi demonstrado que, ao dosar os níveis séricos de vitamina D após a exposição solar em peles mais escuras, há aumento considerável no nível das mesmas<sup>39</sup>.

Outro estudo afirma que a luz UVB aumenta os níveis de vitamina D, porém, como a relação da dose e o efeito da pigmentação da pele não foram bem caracterizados, os autores resolveram definir a relação entre a exposição UVB e a concentração de vitamina D em função da cor da pele.

Mudanças terapêuticamente importantes nas doses de 25-OH-D foram obtidas com mínima exposição solar em pessoas de pele mais clara.

Apesar de 80% da variação na resposta ao tratamento serem explicados pela dose de UVB e coloração da pele, quatro semanas não são suficientes para chegar a um estado de equilíbrio para doses mais elevadas.

De acordo com o estudo de Bogh et al. 27, a absorção de vitamina D pode ser alterada pela quantidade de melanina produzida pelo indivíduo, aumentando proporcionalmente à área corporal exposta. Portanto, apesar de pessoas com pele negra conseguirem atingir o mesmo nível de vitamina D que a pessoa fototipo I, são maiores o tempo e área corporal de exposição solar.

A melanina, ao bloquear a radiação ultravioleta, impede a fotossíntese de vitamina D em peles escuras, pelo que a redução da síntese cutânea de vitamina D pela melanina tem sido fortemente admitida.

Estudos iniciais referiam que, peles escuras necessitariam de doses até 4-6x superiores para produção equivalente<sup>40 41</sup>

Contudo ao longo do tempo têm chegado a conclusões diferentes, sendo que alguns autores defendem que a melanina não impede a produção de vitamina D e outros autores que a pigmentação constitutiva não diminui a síntese de vitamina D, contudo se falarmos no bronzeamento já teremos alguma influência, devido à migração de melanina para as camadas mais superficiais da epiderme onde ocorre a maior parte da síntese de vitamina D.<sup>42</sup>

Podemos referir que alguns fototipos altos apresentam menores concentrações de vitamina D, no entanto as concentrações ótimas em relação à saúde esquelética e extra-esquelética são controversas.

Pois os afro-americanos apresentam menor risco de fratura, densidade óssea mais elevada, e menores níveis de vitamina D.<sup>43</sup>

Quando falamos em polimorfismos genéticos, existe uma elevada componente da variação tem sido atribuída a níveis menores de globulina ligante de vitamina D

circulante, o que levaria a menores níveis de vitamina D sérica total, mas com fração livre similar.

### **4.3. – Vitamina D e obesidade**

A obesidade é um problema de saúde pública que tem crescido no mundo em todos os estratos da sociedade e em qualquer idade.

O aumento no número de indivíduos obesos tem-se tornado um grande desafio para os profissionais de saúde, pois ainda não está claro na literatura tratamentos específicos para co-morbidades associadas à obesidade.

Mais do que nunca, a obesidade é vista como uma doença metabólica com etiologia complexa e alterações em diversos mecanismos<sup>44</sup>, inclusive com alterações nas funções hipotalâmicas e imunológicas<sup>45</sup>.

Estudos mostram que os tecidos adiposos de animais obesos apresentam características de um processo inflamatório e infiltração progressiva de macrófagos e o grau de infiltração correlaciona-se positivamente com a adiposidade corporal<sup>46</sup>.

Relativamente a implicação biológica entre a vitamina D e a obesidade ainda é objeto de debate, contudo podemos afirmar que os níveis de calcidiol em obesos são caracteristicamente inferiores aos de indivíduos com índice de massa corporal normal.

Apesar de o metabolito medido laboratorialmente ser em média inferior, tem-se verificado que ainda assim apresentando esses níveis de calcitriol, o metabolito é mais ativo e muito mais constante.

Este valor inferior é explicado pela deposição de vitamina D lipossolúvel no tecido adiposo.

Paradoxalmente, os obesos apresentam densidade mineral óssea mais elevada, taxas de turnover ósseo menores, períodos de formação óssea mais longos e absorção de cálcio aumentada.

Por outro lado, laboratorialmente mostrou-se que o calcitriol no tecido adiposo promove o aumento de cálcio ionizado intracelular, estimulando a lipogênese e inibido a lipólise.<sup>47 48</sup>

Existe uma correlação negativa entre indicadores antropométricos e níveis séricos de vitamina D ativa.

Um estudo realizado com 50 indivíduos obesos (IMC>43) e 36 eutróficos (IMC22) demonstrou que os obesos possuíam menores níveis de vitamina D sanguínea (25(OH) < 50nmol/L) em comparação aos eutróficos. Neste estudo, parâmetros como circunferência da cintura, percentagem de tecido adiposo e insulina pósprandial encontravam-se mais elevados nos obesos<sup>49</sup>.

Além disso, pacientes obesos candidatos à cirurgia bariátrica apresentavam grande deficiência de vitamina D<sup>50</sup>.

A concentração de 25-hidroxivitamina D (25(OH) D 25D) sanguínea tem sido considerada o melhor indicador do conteúdo de vitamina D no organismo<sup>51</sup>.

A forma biologicamente ativa da vitamina D [1,25(OH)2D3] não é o melhor parâmetro para este propósito, pois seus níveis plasmáticos tendem a ser mantidos constantes, não refletindo o metabolismo da vitamina D nas células<sup>52</sup>.

Tem sido consenso que níveis de 25(OH)D entre 30 a 23ng/ml (75-80nmol/L) são ideais para a maioria da população<sup>53</sup>.

Estudos mais recentes sugerem o valor de 100nmol/L como sendo o valor ideal em humanos. Entretanto, a maioria das pessoas possui valores abaixo deste.

Um dos mecanismos é pelo fato da vitamina D ser lipossolúvel, o que faz com que ocorra uma maior captação de vitamina D pelo tecido adiposo<sup>54 55</sup>.

Estudos sugerem que os adipócitos possuem recetores de vitamina D, e que a vitamina D desempenha um papel na regulação da lipólise e que a forma ativa dessa vitamina poderia regular a morte de adipócitos e diminuição de massa gorda<sup>56 57 58</sup>.

As células de gordura agem como um depósito de grande capacidade para o armazenamento e liberação de vitamina D, acumulando a vitamina D proporcionalmente à sua concentração no soro, e liberando-a de forma muito mais lenta, devido à grande quantidade de gordura. Isto pode afetar a biodisponibilidade da vitamina D e prejudicar sua atividade biológica.

Outro fator que pode estar envolvido na associação da deficiência dessa vitamina com a obesidade é a menor conversão de vitamina D<sub>3</sub> em 25OHD no fígado, como consequência da presença de esteatose hepática não alcoólica (EHNA) em pessoas obesas<sup>5960</sup>.

#### **4.4 – Protetores solares e vitamina D**

Deficiência e insuficiência de vitamina D têm sido bastante prevalentes na população em geral, sendo essas altas taxas atribuídas, principalmente, às mudanças de estilo de vida como redução da exposição ao sol (devido a trabalhos em ambientes fechados e recomendações médicas), o uso de roupas de proteção e protetor solar e mudanças na dieta, ao longo das últimas décadas<sup>61 62</sup>.

É unanime em todo mundo que, a proteção solar é amplamente recomendada, tanto para evitar melanoma, quanto outros tipos de cânceros de pele.

Grandes referências, como a Organização Mundial da Saúde, a Academia Americana de Dermatologia e a American Medical Association aconselham as pessoas a usarem acessórios de proteção (como roupas, chapéus e óculos de sol), a evitarem a exposição solar em horas de maior incidência de radiação e a usarem protetor solar de amplo espectro FPS  $\geq$  30 indiscriminadamente.

Os dermatologistas são unânimes ao afirmar que é fundamental proteger a pele contra os efeitos nocivos dos raios solares.

No entanto, recentes descobertas sobre os benefícios da vitamina D postulam que a proteção solar rigorosa pode impactar negativamente na saúde, reduzindo a vitamina D a concentrações abaixo do ideal<sup>63</sup>.

Atualmente, uma em cada três pessoas que vivem em ambiente urbano possui deficiência da vitamina D devido à falta de exposição ao sol.

Em condições laboratoriais, os protetores solares bloqueiam eficazmente a RUVB, contudo o efeito do uso dos protetores solares na síntese cutânea de vitamina D tem sido outra área de discussão.

No entanto, algumas pesquisas discutem se o uso do filtro pode impedir a absorção da vitamina D, uma substância fundamental para a saúde do organismo.

Sabe-se que o uso de fator de proteção solar (FPS) de 30 reduz em mais de 95 % a síntese de vitamina D.<sup>64</sup>

Alguns autores desmontaram num estudo que voluntários saudáveis que eram escolhidos indivíduos para aplicar aleatoriamente diferentes camadas de protetor solar SPF 8 (0,5mg/cm<sup>2</sup>, 1mg/cm<sup>2</sup>, 1,5mg/cm<sup>2</sup> ou 2mg/cm<sup>2</sup>) e demonstraram que a síntese de vitamina D aumentava exponencialmente quando aplicadas concentrações inferiores à recomendada (2mg/cm<sup>2</sup>).<sup>65</sup>

Apesar dos estudos em laboratório demonstrarem uma redução na síntese cutânea de vitamina D, os estudos em larga escala em que é pedido aos sujeitos que apliquem os protetores solares como habitualmente o fazem não demonstram essa realidade.

No estudo de Marks et al, aleatorizado, duplamente cego, controlado, os indivíduos eram instruídos a aplicar o protetor (SPF 17) ou o creme placebo na cabeça e pescoço, antebraços e dorso das mãos pelo menos uma vez de manhã e reaplicar se transpirassem ou se lavassem as respectivas áreas.

Foi usado um medidor de radiação solar para assegurar igual exposição solar. A medição dos níveis séricos de vitamina D foi realizada no início e após a conclusão do período de estudo e demonstrou um aumento igual da 25(OH)D nos dois grupos.

Assim alguns autores defendem que o uso regular de protetores solares não diminui a produção de vitamina D em indivíduos expostos a quantidade suficiente de radiação solar.<sup>66</sup>

Estima-se que nos locais em que a intensidade solar e a temperatura são suficientemente altas para motivar o uso de protetores solares, os níveis de vitamina D sejam geralmente satisfatórios.

Em condições reais de utilização, a aplicação em toda a superfície corporal exposta é pouco comum, o protetor solar permite a penetração de uma fração da RUVB e a quantidade real aplicada não corresponde aos 2mg/cm<sup>2</sup> que conferem o FPS determinado.<sup>67 68</sup>

Neste ponto, é questionável se o uso de protetores SPF 50, mesmo que aplicados em camada mais fina que o recomendado, poderão ter repercussão nos níveis de vitamina D.

A síntese cutânea de vitamina D é rápida e eficaz. A exposição da totalidade da pele a uma dose eritematosa mínima (DEM) corresponderia à ingestão de 10000 – 25000 UI de colecalciferol e a exposição de 15% do corpo a 1/6-1/3 de DEM a ingestão de 200 – 600 UI, o que equivale à dose diária recomendada.

Na Austrália em Janeiro, mês de Verão, a exposição solar 3 a 4 vezes por semana, de 15% da área corporal, durante 2-14 minutos às 12h00 é suficiente para a produção de níveis adequados de vitamina D em pessoas fototipo II de Fitzpatrick.

Às 12h o eritema solar pode surgir em apenas 8 minutos de exposição solar. Pelo facto de a diferença entre o tempo necessário para a síntese adequada de vitamina D e o tempo de exposição que leva ao eritema solar ser muito reduzido àquela hora é recomendada a exposição solar em horários fora do pico de RUVB (10 h-15h).<sup>697071</sup>

Segundo Samanek et al para a cidade de Melbourne, de latitude semelhante a Lisboa (aproximadamente 38°), o tempo de exposição solar necessário em pessoas fototipo II, para a obtenção de síntese de vitamina D equivalente a 200UI/dia, é de menos de 15 min nos meses de primavera-verão e de 21 a 60 minutos nos meses de outono-inverso, se efetuada 3 a 4 x/semana em 15% da área corporal (às 10 h ou 15 h).

Como não existe uma parte do corpo que absorva melhor a vitamina D do que outras, é possível deixar apenas braços e pernas expostos durante o tempo necessário, enquanto o rosto é protegido pelo filtro solar.

A preocupação crescente da população em relação à foto carcinogénese e o fotoenvelhecimento faz com que a utilização de protetores solares durante os meses com menor índice de RUVB seja frequente, o que poderá contribuir para níveis insuficientes de vitamina D nesta população durante esses meses, juntamente com o pouco tempo de permanência ao ar livre nos meses mais frios.

A RUVB é um carcinogénio comprovado e a posição da American Academy of Dermatology vai no sentido de promover medidas de fotoproteção que incluam o uso de protetores solares de largo-espectro de SPF mínimo de 30.

Não há um valor cientificamente determinado de RUVB que permita uma síntese máxima de vitamina D sem aumento de risco do cancro cutâneo, pelo que é desaconselhada a exposição solar não protegida com este fim.<sup>72 73</sup>

## A Importância da Vitamina D

## **Capítulo 5 – Necessidades diárias de vitamina D**

Para a homeostase do nosso organismo, é necessária a ingestão diária de nutrientes. No entanto, existem valores de referência, que indicam qual a quantidade adequada a consumir de cada nutriente, para contribuir para o equilíbrio do funcionamento do organismo.

No caso da vitamina D, a ingestão diária é apresentada nas unidades de UI/dia ou µg/dia, sendo que 1µg equivale a 40 UI<sup>74</sup>.

Entende-se por nutriente, as proteínas, hidratos de carbono, lípidos, fibra, sódio, vitaminas e sais minerais contantes do anexo XIII, parte A, ponto 1, do Regulamento (EU) N.º 1169/2011, e as substâncias que pertencem a uma dessas categorias ou são suas componentes (União Europeia, 2011).

Nos Estados Unidos foram realizados estudos que concluíram que cerca de ¾ da população branca e 90% das populações hispânica, asiática e negra têm baixas concentrações no sangue de vitamina D, enquanto na Europa cerca de 70% da população apresenta hipovitaminose D<sup>75</sup>.

Em Portugal, cerca de 67,5% da população apresenta níveis séricos de vitamina D inferiores a 10ng/mL; 25,2% apresentam entre 10 a 20ng/mL e apenas 7,3% apresentam níveis séricos de vitamina D acima dos 20ng/mL (Santiago et al., 2012).

Nos EUA, estes valores são fornecidos através do Dietary Reference Intakes (DRI), termo utilizado para determinar e avaliar as necessidades de ingestão dos nutrientes em pessoas saudáveis.

A determinação do DRI tem em consideração a idade, pelo que este valor é diferente ao longo da vida de um indivíduo, uma vez que as necessidades fisiológicas variam em função da faixa etária. O DRI encontra-se subdividido nos seguintes parâmetros<sup>76</sup>:

- Recommended Dietary Allowance ou Dose Diária Recomendada (DDR) corresponde ao valor médio de ingestão diária, suficiente face às necessidades nutricionais da maioria da população saudável, que representa aproximadamente 97,5% da população total.
- Adequate Intake (AI) é um parâmetro que indica o valor correspondente ao consumo nutricional adequado, sendo apenas utilizado quando não existe evidência científica suficiente para determinar a DDR, nomeadamente nos recém-nascidos e bebés.
- Estimated Average Requirement (EAR) indica o valor médio de ingestão diária, suficiente face às necessidades nutricionais de 50% dos indivíduos saudáveis. No caso da vitamina D corresponde à dose necessária para se obter um nível sérico de 25(OH)D suficiente/adequado em 50% dos indivíduos.

Tolerable Upper Intake Level (UL) refere-se à dose máxima de ingestão diária recomendada que não origine efeitos adversos para a saúde, podendo ser ingerida em segurança sem gerar toxicidade na maioria da população.

Em 2011, a Endocrine Society desenvolveu diretrizes referentes à dose diária recomendada para a população saudável e população com hipovitaminose D (Tabela 7).

## A Importância da Vitamina D

Tabela 6 – Valores de referência para a ingestão de vitamina D (Adaptado de Holick et al. (2011)).

Faixa etária	Indivíduos Saudáveis				Indivíduos com hipovitaminose D	
	AI (UI/d)	EAR (UI/d)	DDR (UI/d)	UL (UI/d)	DDR (UI/d)	UL (UI/d)
<b>Recém-nascido e Bebês/Lactentes</b>						
0 – 6 meses	400			1.000	400 – 1.000	2.000
6 – 12 meses	400			1.500	400 – 1.000	2.000
<b>Crianças</b>						
1 – 3 anos		400	600	2.500	600 – 1.000	4.000
4 – 8 anos		400	600	3.000	600 – 1.000	4.000
9 – 18 anos		400	600	4.000	600 – 1.000	4.000
<b>Adultos</b>						
19 – 50 anos		400	600	4.000	1.500 – 2.000	10.000
51 – 70 anos		400	600	4.000	1.500 – 2.000	10.000
> 70 anos		400	800	4.000	1.500 – 2.000	10.000
<b>Grávidas e Lactantes</b>						
14 – 18 anos		400	600	4.000	600 – 1.000	4.000
19 – 50 anos		400	600	4.000	1.500 – 2.000	10.000

A Organização Mundial de Saúde (OMS/WHO) sugere a ingestão diária de 25(OH)2D de 5µg (200 UI) para crianças e adultos até aos 50 anos (incluindo grávidas e em período de amamentação), 10µg (400 UI) a partir de 51 aos 65 anos e 15µg (600 UI) para pessoas com mais de 65 anos (OMS, 2004).

Na Tabela 7 apresenta-se as doses diárias de vitamina D recomendadas, consoante a fase de vida do indivíduo, assim como a quantidade máxima diária de vitamina D nessas fases.

## A Importância da Vitamina D

Tabela 7 - Doses diárias de vitamina D recomendadas, consoante a fase de vida do indivíduo

Fase da vida	Dose Diária Recomendada	Quantidade máxima diária
0 aos 6 meses	400 IU	1000 IU
6 aos 12 meses	400 IU	1500 IU
1 aos 3 anos	600 IU	2500 IU
4 aos 8 anos	600 IU	3000 IU
9 aos 13 anos	600 IU	4000 IU
14 aos 18 anos	600 IU	4000 IU
19 aos 30 anos	600 IU	4000 IU
31 aos 50 anos	600 IU	4000 IU
51 aos 70 anos	600 IU	4000 IU
+ de 70 anos	800 IU	4000 IU

Ao longo dos últimos anos, os valores ótimos de vitamina D previamente estabelecidos eram principalmente baseados na prevenção do raquitismo nas crianças e da osteomalacia nos adultos.

De acordo com a Norma Norma nº 004/2019 Prevenção e Tratamento da Deficiência de Vitamina D “a criança entre os 0-10 anos, o diagnóstico de raquitismo deve ser efetuado com base na história clínica, exame físico, testes bioquímicos e confirmado por estudo radiológico (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I).”

## Capítulo 6 - Hipovitaminose

Hipovitaminose é um termo médico utilizado para caracterizar carência de uma ou mais vitaminas, provocada por ingestão insuficiente ou má absorção intestinal.

A carência de uma vitamina é verificada quando a concentração plasmática se encontra inferior à considerada suficiente, para um bom funcionamento do organismo.

A hipovitaminose D causa problemas no relaxamento e contração muscular, encaminhando a um quadro de dor e fraqueza muscular, resultando num aumento da probabilidade de quedas na velhice e, conseqüentemente, o risco de fraturas.

Contudo, com a descoberta das novas potencialidades da vitamina D na saúde, calcula-se que poderão ser necessárias quantidades mais elevadas para prevenir outros tipos de distúrbios<sup>77</sup>.

Verifica-se, atualmente, que não existe consenso a nível internacional na definição dos níveis séricos de vitamina D a partir dos quais se pode considerar que existe deficiência<sup>78</sup>.

Outro dilema está relacionado com os vários termos utilizados para classificar os níveis séricos de vitamina D, sendo utilizado “deficiente”, “insuficiente”, “inadequado”, “suficiente” e “adequado” pelos diferentes organismos (Tabela 8).

Tabela 8 – Classificação do nível sérico de 25(OH)D em Portugal (Direção Geral da Saúde, 2019).

Classificação	Nível sérico de 25(OH)D nmol/L (ng/mL)
<b>Idade Pediátrica</b>	
Insuficiente	30 – 50 (12-20)
Deficiente	< 30 (12)
<b>Idade Adulta</b>	
Insuficiente	50 – 75 (20-30)
Deficiente	< 50 (20)

O risco de desenvolvimento de hipovitaminose D é maior em grupos especiais, pelas suas características fisiológicas, como as crianças, idosos, grávidas, lactantes e indivíduos de pele escura.

Pessoas institucionalizadas ou hospitalizadas possuem, também, maior suscetibilidade a hipovitaminose D<sup>79</sup>, assim sendo e de acordo com a Norma nº 004/2019 Prevenção e Tratamento da Deficiência de Vitamina D, a determinação do nível sérico de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) deve ser corretamente fundamentada, em pessoas com idade superior a 65 anos a viver em unidades de internamento de cuidados continuados de longa duração e manutenção (superior a 90 dias), com exposição solar limitada (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação IIa);

Existem vários estudos efetuados na Europa sobre a prevalência de deficiência de vitamina D.

Em Portugal estes estudos são escassos, o que não permite uma análise mais aprofundada sobre a prevalência de hipovitaminose D no nosso país.

Um estudo efetuado por Bettencourt et al. (2016)<sup>80</sup>, para analisar o nível sérico de 25(OH)D na população saudável no Norte de Portugal (na cidade do Porto), com idades entre os 18 e 67 anos, concluiu que o nível sérico médio de 25(OH)D era  $55,4 \pm 23,4$  nmol/L.

No entanto, 48% dos voluntários apresentaram uma concentração plasmática inferior a 50 nmol/L. Por outro lado, verificou-se que no inverno essa percentagem aumenta para 74%.

Este estudo permite, concluir, os valores variam bastante consoante as estações do ano, sendo mais elevados no verão, seguidamente no outono, primavera e, por fim, no inverno, estação onde se observa uma prevalência mais elevada de hipovitaminose D (Figura 11).

Porém, os níveis séricos de 25(OH)D permaneceram baixos, mesmo nos meses em que foram considerados mais elevados.

## A Importância da Vitamina D

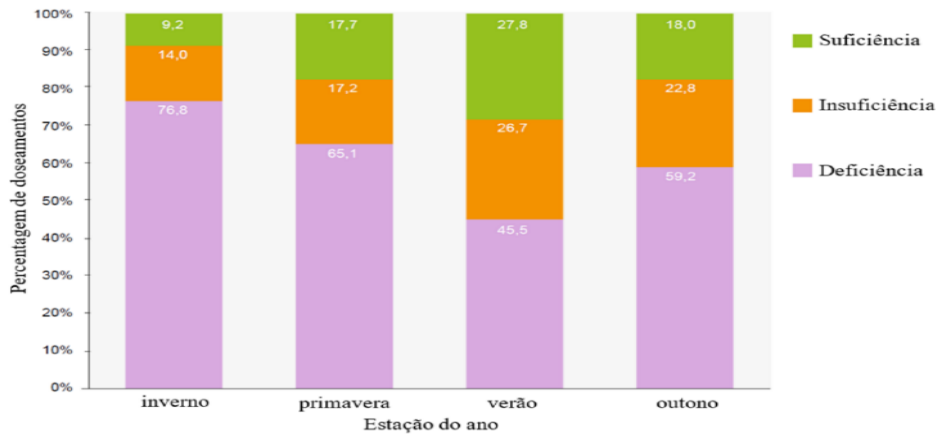


Figura 11 - Estação onde se observa uma prevalência mais elevada de hipovitaminose D.

Determinados fármacos podem interferir com os níveis séricos da vitamina D, como é o caso dos antiepiléticos, o fenobarbital e a fenitoína que aumentam a expressão da CYP24A, da rifampicina que induz a CYP3A4 e dos antirretrovirais<sup>81</sup>, com maior influência, o efavirenz.

Um estudo<sup>82</sup> que analisou a relação entre o nível sérico de 25(OH)D<sub>3</sub> e o uso de antiepiléticos em crianças e adolescentes demonstrou que pacientes que tomaram antiepiléticos por mais de dois anos apresentaram níveis séricos mais baixos de 25(OH)D<sub>3</sub>.

## A Importância da Vitamina D

## Capítulo 7 - Prevenção e Tratamento

Para além das medidas não farmacológicas como a dieta, e o aumento da exposição solar, o nível sérico adequado/suficiente de vitamina D pode ser obtido através da suplementação terapêutica (administração de medicamentos) ou de suplementos alimentares.

A suplementação terapêutica permite prevenir uma deficiência de vitamina D, mas, também, efetuar a correção do nível sérico da 25(OH)D quando este se encontra num valor considerado insuficiente/deficiente.

Atualmente, em Portugal, vigora a Norma Clínica n.º 004/2019 referente à “Prevenção e Tratamento da Deficiência de Vitamina D”, segundo a qual, a suplementação de vitamina D só deverá ser efetuada nas situações apresentadas na Tabela 9.

Tabela 9 - Recomendação sobre a suplementação de vitamina D (Direção Geral da Saúde, 2019).

Situação Clínica	Dose a prescrever (UI/dia)	Via de Administração	Observações
Criança saudável até 1 ano	400	Via oral	Independentemente da dieta
Raquitismo de origem nutricional em criança com idade $\geq$ 1 ano e $<$ 10 anos	2.000	–	Período mínimo de 3 meses
Adultos e idosos até aos 70 anos	600	–	Com deficiência confirmada
Idosos $\geq$ 70 anos	800	–	Com deficiência confirmada
Gravidade elevada (Fratura, osteoporose)	1.000 – 2.000	–	OU, excecionalmente: 50.000 UI/semana, 2 meses consecutivos, seguida de 50.000 UI/2 semanas, 6 anos consecutivos

Segundo o Decreto-Lei n.º118/2015, de 23 de junho, artigo 3.º, entende-se por suplemento alimentar “os géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estremes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida”.

Em Portugal, os suplementos alimentares estão ao encargo da Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV).

Já a fiscalização do cumprimento das normas compete à Autoridade de Segurança Alimentar e Económica (ASAE) (Decreto-Lei n.º 118/2015, de 23 de junho do Ministério da Agricultura e do Mar, 2015).

As informações nutricionais referentes às vitaminas e minerais encontram-se presentes no Decreto-Lei n.º 54/2010, que altera o Decreto-Lei n.º 166/2004. A quantidade de vitaminas deve ser expressa em percentagem da DDR, que em Portugal é de 5 µg para a vitamina D (Anexo I do Decreto-Lei n.º 54/2010).

Em Portugal existem no mercado vários suplementos vitamínicos contendo a vitamina D, a maioria em associação com outros elementos. Nestes suplementos, a vitamina D é disponibilizada sob a forma de D2 ou D3.

Estudos sugerem, que estas duas vitaminas são equivalentes e que ambas aumentam os níveis séricos de 25(OH)D de forma semelhante, sugerindo uma absorção equivalente.

Foi demonstrado, no entanto, que apesar dos aumentos dos níveis séricos de 25(OH)D serem semelhantes após 3 dias, nos doentes tratados com vitamina D3, os níveis séricos de 25(OH)D continuam a aumentar atingindo valores máximos após 14 dias.

Nos doentes tratados com vitamina D2, os níveis séricos de 25(OH)D caem rapidamente; ao 14º dia estes valores são idênticos aos observados antes do tratamento.<sup>83 84</sup>

Concluimos assim, que a quantificação da 25(OH)D constitui o melhor índice para avaliar a reserva de vitamina D do organismo, não sendo geralmente necessária na prática clínica.

Os níveis séricos ideais de 25(OH)D são aqueles para os quais a absorção de cálcio está otimizada, os níveis de PTH reduzidos e o maior benefício para o osso e função muscular são obtidos, sendo atualmente recomendado que sejam superiores a 30 ng/ml (75 nmol/l).<sup>85</sup>

Em Portugal, a Direcção Geral de Saúde (DGS) publicou em Abril de 2008 uma Circular Informativa aconselhando 700-800 UI/dia de vitamina D nas pessoas com idade >65 anos com Osteoporose.<sup>86</sup>

Segundo dados da The Food and Nutrition Board of the National Academy of Sciences of USA<sup>32</sup> a dose tóxica da Vitamina D situa-se acima das 2000 UI diárias.

Para além disso não foi observada toxicidade com o uso continuado da vitamina D<sub>3</sub> em doses até 10.000UI/dia, numa população adulta saudável.<sup>87</sup>

Também o uso de doses elevadas (100.000 UI de vitamina D<sub>3</sub>, de 4 em 4 meses) se revelou seguro numa população adulta e saudável com idade superior a 65 anos.<sup>88</sup>

A vitamina D encontra-se disponível em oito formas farmacêuticas, seis das quais para administração oral:

- emulsão oral,
- comprimido (orodispersíveis, revestidos por película, efervescentes, mastigáveis,)
- suspensão oral,
- solução oral,
- cápsulas de gelatina dura e mole,
- granulado para suspensão oral,
- pomada,
- solução injetável.

A diversidade na utilização das formas farmacêuticas está relacionada com a biodisponibilidade do fármaco.

De seguida apresentaremos uma tabela 10 com fármacos disponíveis no mercado português, onde encontraremos as reações adversas, contra-indicações e posologia com a dose indicada diariamente e duração do tratamento.

## A Importância da Vitamina D

*Tabela 10 - Fármacos disponíveis no mercado português*

Princípio ativo	Colecalciferol	Calcifediol	Calcitriol	Alfacalcidol	Paricalcitol
Nome comercial	Vigantol®	Dedrogyl®	Rocatrol®	Etalpha®	Zemplar®
Forma farmacêutica	Sol. Oral 10 ml	Sol. Oral 10 ml	Cápsulas	Sol. Oral 10 ml Cápsulas	Cápsulas Sol. Injetável 1 ml
Dose e composição	0,5 mg/ml (1 ml = 30 gotas = 20.000 UI vit. D3)	0,15 mg/ml (1 ml = 30 gotas)	0,25 µg	2 µg/ml (sol. Oral) 0,25 µg, 0,5 µg ou 1 µg (cápsulas)	1 µg ou 2 µg (Cápsulas) 5 µg/ml (Sol. Injetável)
Indicações	Carência de vitamina D; osteodistrofia renal; hipoparatiroidismo; raquitismo				Prevenção e tratamento do hiperparatiroidismo associado à insuficiência renal crónica
Reações adversas	Hipervitaminose (anorexia, cansaço, cefaleias, náuseas e vômitos, diarreia, perda de peso, poliúria, sede, suores, vertigens, aumento das concentrações de cálcio e fosfatos no sangue e urina)				
Contraindicações e precauções	Hipersensibilidade às vitaminas do grupo D, hipercalcemia, hipercalcúria e calcificação metastática. Monitorizar o cálcio sérico, especialmente em doentes a tomar digitálicos ou insuficientes renais. Gravidez e aleitamento				Hipersensibilidade às vitaminas do grupo D, hipercalcemia. Monitorizar a paratormona, o cálcio e fósforo séricos. Gravidez e aleitamento
Interações	Digitálicos, tiazidas, anticonvulsivantes e antiácidos				Digitálicos, cetoconazol, colestiramina e antiácidos
Posologia	Ajuste individual da dose diária, dependendo da calcémia A ingestão total de cálcio não deve exceder os 800 mg/dia Dose inicial recomendada variável, dependendo da situação clínica e do grupo etário, com ajuste periódico após monitorização da calcémia				Dose muito variável, dependendo das concentrações da paratormona, do cálcio e fósforo séricos, da situação clínica e do grupo etário, com ajustes periódicos após a sua monitorização
Notas		O tratamento é limitado a 7 dias, salvo casos excepcionais	O seu uso requer cuidados especiais, incluindo a avaliação periódica do cálcio plasmático e o controlo adequado da ingestão de cálcio	A solução injectável só deverá ser administrada após sessões de hemodiálise	A via de administração habitual do medicamento é intravenosa através do acesso vascular durante a hemodiálise

Fonte: adaptado de *Prontuário Terapêutico, Infarmed, edição 2011*

Segundo a literatura, a vitamina D apresenta maior biodisponibilidade quando veiculada em formulações líquidas com características oleosas, seguido de veiculação em pó (Grossmann & Tangpricha, 2010).

Os suplementos alimentares não podem alegar profilaxia, tratamento ou cura de doenças, devendo cumprir as alegações nutricionais presentes no Regulamento (CE) N.º 1924/2006 e as alegações de saúde presentes no Regulamento (EU) n.º 432/2012.

A lista de suplementos alimentares contendo vitamina D, disponíveis em Portugal e com o código nacional do produto (CNP) atribuído foi disponibilizada pela Associação Nacional de Farmácias (ANF) e inclui os suplementos alimentares autorizados até ao mês de janeiro de 2018.

Dos 329 suplementos alimentares comercializados com CNP, 92,7% contêm vitamina D3, 2,7% vitamina D2 e 4,6% não especificam qual a forma de vitamina incluída.

Em suma, os suplementos alimentares contribuem para complementar a dieta de um indivíduo.

## A Importância da Vitamina D

Contudo e como reporta a Norma nº 004/2019 Prevenção e Tratamento da Deficiência de Vitamina D deve haver sempre “a educação para a saúde dirigida à pessoa em idade pediátrica, adultos e idosos e/ou representante legal e/ou cuidador, para prevenir a deficiência e insuficiência de Vitamina D com enfoque em medidas não farmacológicas (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I), nomeadamente:

- Ingestão de ovos e peixes gordos (ex.: sardinha e salmão);
- Exposição solar moderada, tendo em consideração as medidas de prevenção das neoplasias da pele (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação IIa).”

## A Importância da Vitamina D

## Conclusão

Atualmente, a deficiência em vitamina D pode e deve ser encarrada como um importante problema de saúde pública, dadas as implicações que apresenta no desenvolvimento de outras patologias<sup>89 90</sup>.

A deficiência em vitamina D surge como uma das situações mais comuns e não diagnosticada, havendo estudos que apontam que em todo mundo existam aproximadamente um milhão de indivíduos com esta deficiência, destacando-se os idosos como a faixa etária mais afetada<sup>91</sup>.

Citando Bandeira et al.,<sup>92</sup> “ A vitamina D é essencial para a manutenção da saúde. A sua fonte principal é a pele ou pode ser ingerida com a dieta. A maioria dos seres humanos depende da exposição solar para adquirir quantidades suficientes de vitamina D. A época do ano, latitude, pigmentação da pele, idade e uso de filtros solares são fatores que influenciam a produção cutânea.”

A clara associação entre o déficit de vitamina D e várias patologias associadas sugerem a necessidade de atualizar as recomendações das doses diárias para esta vitamina<sup>93</sup>.

Devido ao aumento do interesse pela vitamina D, tornou-se relevante tanto para a prática clínica, como por uma questão de saúde pública, desenvolver um consenso de classificação dos níveis de vitamina D relativos quer à sua deficiência quer à sua toxicidade.

Observa-se que diversos suplementos alimentares indicam, no rótulo, conter uma quantidade de vitamina D superior à recomendada, situação que é contraditória face à sua função. Estes são apenas administrados por via oral, não estando sujeitos aos mesmos ensaios e à mesma legislação dos medicamentos, sendo que a sua qualidade, segurança e eficácia não necessitam de ser comprovadas para autorização da sua comercialização.

## A Importância da Vitamina D

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Hickey L., Gondon CM. *Vitamin D deficiency: new perspectives on an old disease*. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2004;11:18-25
- <sup>2</sup> Holick, F. M. (2006). High Prevalence of Vitamin D Inadequacy and Implications for Health. *Mayo Clinical Proceedings*, 81(3), pp. 352-373.
- <sup>3</sup> National Academy of Sciences. *Unraveling the Enigma of Vitamin D*. 2003. Disponível em: <[www.nationalacademies.org](http://www.nationalacademies.org)>.
- <sup>4</sup> National Academy of Sciences. *Unraveling the Enigma of Vitamin D*. 2003. Disponível em: <[www.nationalacademies.org](http://www.nationalacademies.org)>.
- <sup>5</sup> Martins e Silva J. *Brief history of rickets and of the discovery of vitamin D*. *Acta Reumatol Port.*, 2007;32(3):205-29.
- <sup>6</sup> Hollick MF. *Vitamin D: A Millennium Perspective*. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2003; 88:296-307.
- <sup>7</sup> University of California, Riverside. *History of Vitamin D*. Disponível em: <<http://vitamind.ucr.edu/about>>.
- <sup>8</sup> Piro, A. et al. (2010). *Casimir Funk: his discovery of the vitamins and their deficiency disorders*. *Ann Nutr Metab*, 57(2), pp. 85-88.
- <sup>9</sup> Ferreira, F. (2005). *Nutrição Humana*. Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian.
- <sup>10</sup> Ferreira, F. (2005). *Nutrição Humana*. Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian, pág. 173.
- <sup>11</sup> Médart, J. (2007). *Guia Prático da Nutrição*. Lisboa, Climepsi Editores.
- <sup>12</sup> Médart, J. (2007). *Guia Prático da Nutrição*. Lisboa, Climepsi Editores.
- <sup>13</sup> Rubin, A. (2011). *Vitamin D for Dummies*. Indianapolis, Wiley Publishing, Inc.
- <sup>14</sup> Roy, V. (2011). *Food and Nutrition Communication*. Nestlé Suisse S.A.
- <sup>15</sup> FDA Home Page. [Em linha]. Disponível em <<http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm118079.htm>>.

- <sup>16</sup> Silva, J. M. E. (2007). *Brief history of rickets and of the discovery of vitamin D*. *Acta Reumatológica Portuguesa*, 32 (3), pp. 205-229.
- <sup>17</sup> Wimalawansa, S. (2012). *Vitamin D in the New Millennium*. *Current Osteoporosis Reports*, 10 (1), pp. 4-15.
- <sup>18</sup> Lichtenstein, A. et al. (2013). *Vitamina D: ações extraósseas e uso racional*. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 59 (5), pp. 495-506.
- <sup>19</sup> Wilson, L. R., Tripkovic, L., Hart, K. H., & Lanham-New, S. A. (2017). *Vitamin D deficiency as a public health issue: using vitamin D 2 or vitamin D 3 in future fortification strategies*. *Proceedings of the Nutrition Society*, 76, 392–399.
- <sup>20</sup> Jäpelt, R. B., & Jakobsen, J. (2013). *Vitamin D in plants: a review of occurrence, analysis, and biosynthesis*. *Frontiers in Plant Science*, 4.
- <sup>21</sup> Norman, A. W. (2012). *The History of the Discovery of Vitamin D and Its Daughter Steroid Hormone*. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 61, 199–206. <https://doi.org/10.1159/000343104>.
- <sup>22</sup> Ferreira, F. 2005. *Nutrição Humana*, Lisboa Fundação Calouste Gulbenkian.
- <sup>23</sup> Ball, G. F. M. (1988). *Fat-soluble vitamin assays in food analysis: a comprehensive review*, Elsevier Applied Science.
- <sup>24</sup> Grady, L. T., E & Thakker, K. D. (1980). *Stability of solid drugs: Degradation of ergocalciferol (vitamin D<sub>2</sub>) and cholecalciferol (vitamin D<sub>3</sub>) at high humidities and elevated temperatures*. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 69 (9), pp.1099-1102.
- <sup>25</sup> Mcdowell, L. R. (1989). 3 - *Vitamin D*. In: Mcdowell, L. R. (ed.) *Vitamins in Animal Nutrition*. San Diego: Academic Press.
- <sup>26</sup> Fraser, W. D., E & Milan, A. M. (2013). *Vitamin D Assays: Past and Present Debates, Difficulties, and Developments*. *Calcified Tissue International*, 92 (2), pp.118-127.
- <sup>27</sup> Lichtenstein, A. et al. (2013). *Vitamina D: ações extraósseas e uso racional*. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 59 (5), pp. 495-506.
- <sup>28</sup> Holick, M. F. (2007). *Vitamin D Deficiency*. *New England Journal of Medicine*, 357, pp.266-281.
- <sup>29</sup> Alves, M., et al. (2013). *Vitamina D – importância da avaliação laboratorial*. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*, 8 (1), pp.32-39.

- <sup>30</sup> Wolpowitz, D., E & Gilchrest, B. A. (2006). *The vitamin D questions: How much do you need and how should you get it?* *Journal of the American Academy of Dermatology*, 54 (2), pp. 301-317.
- <sup>31</sup> Gilchrest, B. A. (2008). *Sun exposure and vitamin D sufficiency.* *The American Journal of Clinical Nutrition*, 88 (2), pp.570S-577S.
- <sup>32</sup> Rosen, C. J. (2011). *Vitamin D Insufficiency.* *New England Journal of Medicine*, 364 (3), pp. 248-254.
- <sup>33</sup> Jenab, M. et al. (2010). *Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study.* *British Medical Journal*, 340, pp. b5500.
- <sup>34</sup> Pereira, F., E & Almeida, M. (2008). *Vitamina D: Uma verdadeira hormona.* *Nutricias*, 8, pp. 42-47.
- <sup>35</sup> Alves, M., et al. (2013). *Vitamina D – importância da avaliação laboratorial.* *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*, 8 (1), pp.32-39.
- <sup>36</sup> Thacher, T. D., E & Clarke, B. L. (2011). *Vitamin D Insufficiency.* *Mayo Clinic Proceedings*, 86 (1), pp. 50-60.
- <sup>37</sup> Haack RL, Horta BL, Cesar JA. *Sunburn in young people: population- based study in Southern Brazil.* *Rev Saúde Pública.* 2008;42(1):26-33.
- <sup>38</sup> Armas LA. *Ultraviolet-B radiation increases serum 25-hydroxyvitamin D levels: the effect of UVB dose and skin color.* *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(4):588-93.
- <sup>39</sup> Bogh MK, Schmedes AV, Philipsen PA, Thieden E, Wulf HC. *Interdependence between body surface area and ultraviolet B dose in vitamin D production.* *Br J Dermatol.* 2011;164(1):163-9.
- <sup>40</sup> Holick MF, MacLaughlin JA, Doppelt SH. *Regulation of cutaneous previtamin D<sub>3</sub> photosynthesis in man: skin pigment is not an essential regulator.* *Science.* 1981;211:590-3.
- <sup>41</sup> Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF. *Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D<sub>3</sub>.* *Lancet.* 1982;1:74-6.

<sup>42</sup> Bogh MK, Schmedes AV, Philipsen PA, Thieden E, Wulf HC. Vitamin D production after UVB exposure depends on baseline vitamin D and total cholesterol but not on skin pigmentation. *J Invest Dermatol.* 2010;130:546-53.

<sup>43</sup> Meier DE, Luckey MM, Wallenstein S, Clemens TL, Orwoll ES, Waslien CI. Calcium, vitamin D, and parathyroid hormone status in young white and black women: association with racial differences in bone mass. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72:703-10.

<sup>44</sup> BLACKBURN, G. L.; WOLLNER, S.; HEYMSFIELD, S. B. Lifestyle interventions for the treatment of class III obesity: a primary target for nutrition medicine in the obesity epidemic. *American Journal of Clinical Nutrition, Boston*, v. 91, n. 1, p. 289S-292S, jan. 2010. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19906805>>.

<sup>45</sup> KANNEGANTI, T. D.; DIXIT V. D. Immunological complications of obesity. *Nature Immunology, Memphis*, v. 13, n. 8, p. 707-712, jul. 2012. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22814340>>.

<sup>46</sup> PAUSOVA, Z. From big fat cells to high blood pressure: a pathway to obesity-associated hypertension. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension, Nottingham*, v. 15, n. 2, p. 173-178, mar. 2006. Cited in: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16481885>>.

<sup>47</sup> de Paula FJ, Rosen CJ. Vitamin D safety and requirements. *Arch Biochem Biophys.* 2012;523:64-72.

<sup>48</sup> Hey H, Stokholm KH, Lund B, Sorensen OH. Vitamin D deficiency in obese patients and changes in circulating vitamin D metabolites following jejunoileal bypass. *Int J Obes.* 1982;6:473-9.

<sup>49</sup> STOKIĆ, E. et al. Obesity and Vitamin D Deficiency: Trends to Promote a More Proatherogenic Cardiometabolic Risk Profile. *Angiology, Novi Sad*, v. 65, n.3, p. 1-7B, mar. 2014. Cited in: < <http://ang.sagepub.com/content/early/2014/03/20/0003319714528569.full>>.

<sup>50</sup> LEFEBVRE, P. et al. Nutrient deficiencies in patients with obesity considering bariatric surgery: a cross-sectional study. *Surgery of Obesity and Related Diseases, Montpellier*, v. 13, n. 3, p. 540-546, mai/jun 2014. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24630922>>.

- <sup>51</sup> SOSKIĆ, S.; STOKIĆ, E.; ISENOVIĆ, E. R. *The relationship between vitamin D and obesity. Current Medical Research & Opinion, Belgrade, v.30, n. 6, p. 1197-1199. Jun. 2014. Cited in: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24640937>>.*
- <sup>52</sup> SCHUCH, N. J.; GARCIA, V. C.; MARTINI, L. A. *Vitamina D e doenças endocrinometabólicas. Arquivos Brasileiros De Endocrinologia & Metabologia, São Paulo, v. 53, n. 5, p. 625-633, abril. 2009. Cited in: < [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_issuetoc&pid=0004-273020090005&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_issuetoc&pid=0004-273020090005&lng=en&nrm=iso)>.*
- <sup>53</sup> LAPPE, J. *The Role of Vitamin D in Human Health: A Paradigm Shift. Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine, Omaha, v. 16, n. 1, p. 58-72, jan. 2011. Cited in: <http://chp.sagepub.com/content/16/1.toc>*
- <sup>54</sup> Montera VSP, Mesquita ET. *O Papel da Vitamina D na Insuficiência Cardíaca. Rev Bras Cardiol. 2010; 23:124-130.*
- <sup>55</sup> Maeda S et al. *Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. Arq Bras Endocrinol Metab [Internet]. 2014; 58(5): 411-433. Disponível: [https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27302014000500411](https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302014000500411).*
- <sup>56</sup> Holick MF. *Vitamin D deficiency. N Eng J Med. 2007; 357(3):266-81. PMID: 17634462.*
- <sup>57</sup> Schmidt A. *Relação entre a deficiência de vitamina D e obesidade: uma revisão atual. Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento. 2015; 9: 207-212. ISSN 1981-9919.*
- <sup>58</sup> Barchetta I, De Bernardinis M, Capoccia D, Baroni MG, Fontana M. *Hypovitaminosis D is Independently Associated with Metabolic Syndrome in Obese Patients. PLoS ONE. 2013; 8.*
- <sup>59</sup> Targher G, Bertolini L, Scala L. *Associations between serum 25- hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2007; 17:517-524.*
- <sup>60</sup> Paschou S et al. *O Impacto da Obesidade na Associação entre Deficiência de Vitamina D e Doenças Cardiovasculares. Nutrientes. 2019; 11: 2458.*

<sup>61</sup> Gupta A, Bush A, Hawrylowicz C, Saglani S. Vitamin D and asthma in children. *Paediatr. Respir. Rev.* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012 Dec [cited 2013 Nov 10];13(4):236–43; quiz 243. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23069123>.

<sup>62</sup> Newhook L a, Sloka S, Grant M, Randell E, Kovacs CS, Twells LK. Vitamin D insufficiency common in newborns, children and pregnant women living in Newfoundland and Labrador, Canada. *Matern. Child Nutr.* [Internet]. 2009 Apr [cited 2013 Nov 10];5(2):186–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19292753>.

<sup>63</sup> Linos E, Keiser E, Kanzler M, Tang MCJY. Sun protective behaviors and vitamin D levels in the US. *Cancer Causes Control.* 2012;23:133–40.

<sup>64</sup> Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin JA, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D<sub>3</sub> synthesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;64:1165-8.

<sup>65</sup> Faurshou 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;167:391-5.

<sup>66</sup> Marks R, Foley PA, Jolley D, Knight KR, Harrison J, Thompson SC. The effect of regular sunscreen use on vitamin D levels in an Australian population. Results of a randomized controlled trial. *Arch Dermatol.* 1995;131:415-21.

<sup>67</sup> Norval M, Wulf HC. Does chronic sunscreen use reduce vitamin D production to insufficient levels? *Br J Dermatol.* 2009;161:732-6.

Linos E, Keiser E, Kanzler M, Sainani KL, Lee W, Vittinghoff E, et al. Sun protective behaviors and vitamin D levels in the US population: NHANES 2003-2006. *Cancer Causes Control.* 2012;23:133-40.

<sup>68</sup> Linos E, Keiser E, Kanzler M, Sainani KL, Lee W, Vittinghoff E, et al. Sun protective behaviors and vitamin D levels in the US population: NHANES 2003-2006. *Cancer Causes Control.* 2012;23:133-40.

<sup>69</sup> Adams JS, Clemens TL, Parrish JA, Holick MF. Vitamin-D synthesis and metabolism after ultraviolet irradiation of normal and vitamin-D-deficient subjects. *N Engl J Med.* 1982;306:722-5.

<sup>70</sup> . Samanek AJ, Croager EJ, Gies P, Milne E, Prince R, Mc-Michael AJ, et al. Estimates of beneficial and harmful sun exposure times during the year for major Australian population centres. *Med J Aust.* 2006;184:338-41.

<sup>71</sup> Engelsen O. The relationship between ultraviolet radiation exposure and vitamin D status. *Nutrients.* 2010;2:482-95.

<sup>72</sup> AAD. Position statement on vitamin D. Washington: American Academy of Dermatology; 2009.

<sup>73</sup> Coldiron BM. American Academy of Dermatology Statement on sun exposure, vitamin D levels and mortality. Washington: American Academy of Dermatology; 2014.

<sup>73</sup> Paul, L., Kevin, C., Christel, L.-A., Bischoff-Ferrari, H., Obermayer-Pietsch, B., Bianchi, M., ... Bouillon, R. (2019).

<sup>74</sup> Current Vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent Vitamin D deficiency: A position statement of the European Calcified Tissue Society. *European Journal of Endocrinology*, 180, P23–P54. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0736>

<sup>75</sup> Lichtenstein, A. et al. (2013). Vitamina D: ações extraósseas e uso racional. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 59(5), pp.1-12.

<sup>76</sup> National Institutes of Health. (2019). Vitamin D. [acedido a 27 de julho de 2019]. Disponível em <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/#en6>

<sup>77</sup> Barral, D. et al. (2007). Vitamin D: A Molecular Approach. *Pesq Bras Odontoped Clin Integr, João Pessoa*, 7(3), pp. 309-315.

<sup>78</sup> Binkley, N., Ramamurthy, R., & Krueger, D. (2010). Low Vitamin D Status: Definition, Prevalence, Consequences and Correction. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 39(2), 287–301. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2010.02.008>.

<sup>79</sup> Brouwer-Brolsma, E. M., Bischoff-Ferrari, H. A., Bouillon, R., Feskens, E. J. M., Gallagher, C. J., Hypponen, E., ... De Groot, L. C. P. G. M. (2013). Vitamin D: Do we get enough? *Osteoporosis International*, 24, 1567–1577. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2231-3>

<sup>80</sup> Bettencourt, A., Boleixa, D., Reis, J., Oliveira, J. C., Mendonça, D., Costa, P. P., ... Silva, A. M. da. (2016). Serum 25-hydroxyvitamin D levels in a healthy population from

the North of Portugal. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 175, 97–101. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.09.016>.

<sup>81</sup> Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P., ... Weaver, C. M. (2011). Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(7), 1911–1930. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>

<sup>82</sup> Baek, J. H., Seo, Y. H., Kim, G. H., Kim, M. K., & Eun, B. L. (2014). Vitamin D levels in children and adolescents with antiepileptic drug treatment. *Yonsei Medical Journal*, 55(2), 417–421. <https://doi.org/10.3349/ymj.2014.55.2.417>.

<sup>83</sup> 5. Armas LA et al. Vitamin D<sub>2</sub> Is Much Less Effective than Vitamin D<sub>3</sub> in Humans. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 5387–5391, 2004.

<sup>84</sup> Romagnoli E et al. Short and Long-Term Variations in Serum Calcitropic Hormones after a Single Very Large Dose of Ergocalciferol (Vitamin D<sub>2</sub>) or Cholecalciferol (Vitamin D<sub>3</sub>) in the Elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 3015–3020, 2008.

<sup>85</sup> Holick M. The Vitamin D Epidemic and its Health Consequences. *J Nutr* 2005; Nov;135(11):2739S-48S.

<sup>86</sup> Circular Informativa nº 13/DSCS/DPCD/DSQC de 01.04.2008. “Orientação técnica sobre suplementos de Cálcio e Vitamina D em pessoas idosas.”

<sup>87</sup> Hathcock JN, et al. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:6–18.. Trivedi DP, et al. Effect of four monthly oral vitamin D<sub>3</sub> (colecalfiferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: Randomised double blind controlled trial. *BMJ*. 2003;326:469.

<sup>88</sup> Trivedi DP, et al. Effect of four monthly oral vitamin D<sub>3</sub> (colecalfiferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: Randomised double blind controlled trial. *BMJ*. 2003;326:469.

<sup>89</sup> Bosomworth, N. J. (2011). Mitigating epidemic vitamin D deficiency: The agony of evidence. *Canadian Family Physician*, 57 (1), pp.16-20.

<sup>90</sup> Goldstein, D. (2009). The Epidemic of Vitamin D Deficiency. *Journal of Pediatric Nursing: Nursing Care of Children and Families*, 24 (4), pp.345-346.

<sup>91</sup> James, E. et al. (2013). *The effect of vitamin D-related interventions on multiple sclerosis relapses: a meta-analysis. Multiple Sclerosis Journal*, 19 (12), pp.1571-1579.

<sup>92</sup> Bandeira, F. et al. (2006). *Vitamin D Deficiency: A Global Perspective. Arq Bras Endocrinol Metab*, 50(4), pp. 640-646.

<sup>93</sup> Ross, A. et al. (2011). *The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamina D from Institute of Medicine: What Clinicians need to know. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(1), pp. 53-58.

## A Importância da Vitamina D