**VITAMINA D E SUAS IMPLICAÇÕES CLÍNICAS: UMA REVISÃO NARRATIVA**

Sarah Louredo Torquette ¹

Ana Clara Fonseca Souza de Jesus ²

Isabella Coimbra de Souza Parahyba ¹

Julia Resende Silva ¹

Silvia Pereira Freire ¹

Sofia de Melo Ramos ¹

Adriano Lourençoni Freitas ¹

Déborah Maria Gonçales Ribeiro ¹

Victor Grigorio Campos ¹

Lucas Teixeira Campos Queiroz ¹

Sara Correa Costa ¹

Sara Alice Gonçalves Ballesteros ¹

Maria Eduarda Soares Barbosa ¹

Ana Beatriz Fonseca Souza de Jesus 3

¹Medicina, Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais.

²Médica pela Faculdade de Minas, Belo Horizonte, Minas Gerais.

3Medicina, Universidade Prof. Edson Antônio Velano, Belo Horizonte, Minas Gerais.

**RESUMO: Introdução:** A vitamina D é uma vitamina lipossolúvel essencial para a regulação da homeostase do cálcio e do fosfato, bem como do metabolismo ósseo. Sua forma inativa é sintetizada endogenamente pela pele durante a exposição aos raios ultravioleta. Vitamina D é também convertida enzimaticamente, em sua forma ativa, no fígado e rins, ou pode ser encontrada em alguns alimentos. **Objetivo:** Descrever a importância da vitamina D e como ela atua no organismo. Em adição, estudar o impacto de sua suplementação em diferentes grupos populacionais. **Métodos:** Realizou-se uma revisão narrativa, avaliando qualitativamente e quantitativamente os artigos sobre vitamina D, hipovitaminose e sua suplementação.  **Resultados e discussão:** Encontrou-se prevalência de deficiência de vitamina D, caracterizada por níveis séricos abaixo de 20ng/ml. Essa pode estar associada a distúrbios da absorção intestinal, insensibilidade no receptor final, patologias hepáticas e renais e ingestão ou exposição à luz solar insuficientes. Pacientes com deficiência prolongada e grave de vitamina D podem apresentar sintomas associados a dores ósseas, artralgias, mialgias, fadiga e fraqueza. Essa deficiência aumenta a chance de desenvolver doenças como raquitismo e osteoporose, com maior risco de fraturas. Assim, a suplementação, em pacientes com níveis inadequados, torna-se fundamental para o metabolismo e saúde. **Conclusão:** Atualmente, faltam protocolos para a realização de suplementação, além daqueles que considerem possíveis intoxicações. Há a necessidade de obter conhecimento de uma análise prévia específica quanto à posologia administrada. Além disso, a suplementação deve ser considerada em todas as idades devido aos riscos associados à hipovitaminose para diabetes e doenças cardiovasculares.

**Palavras-Chave:** Vitamina D, Deficiência de vitaminas, vitaminas lipossolúveis.

**Área Temática:** Clínica Médica.

**E-mail do autor principal:** sarahlouredos@gmail.com

¹Curso, Filiação Institucional, Cidade-Estado, E- mail.

²Curso, Filiação Institucional, Cidade-Estado, E- mail.

3Curso, Filiação Institucional, Cidade-Estado, E- mail.

**1. INTRODUÇÃO**

A vitamina D tem importante função metabólica devido à sua inter-relação com a homeostase do cálcio e o metabolismo ósseo. Ela participa da função muscular, da modulação da secreção de paratormônio (PTH), da funcionalidade das células ósseas, e da absorção intestinal do cálcio. Além disso, sugere-se que o funcionamento dos sistemas cardiovascular, neural e imune, inato e adaptativo, estão associados aos níveis séricos de vitamina D (MAEDA et al., 2014; CHRISTAKOS et al., 2010).

A obtenção mais eficiente dessa vitamina é relacionada à síntese dérmica, a partir do 7-desidrocolesterol após a exposição aos raios ultravioletas, complementarmente, ela pode ser encontrada sob as formas de ergocalciferol ou vitamina D2. Através da alimentação com alimentos que sejam derivados de fungos e de fígado de peixes gordurosos, como também, alimentos fortificados, a vitamina encontra-se na forma de colecalciferol ou vitamina D3. Entretanto, essas formas de obtenção disponibilizam metabólitos inativos da vitamina D, que ao serem convertidos nas formas ativas são chamados de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) e 1,25-dihidroxivitamina D (HOLICK et al., 2011).

Em relação aos níveis séricos de vitamina D, adequados para o organismo humano, esses variam entre 20 e 40 ng/mL (50 a 100 nmol), sendo que níveis abaixo de 20 ng/ml (37,5 nmol) são caracterizados como insuficientes, configurando assim, hipovitaminose. A hipovitaminose pode ser decorrente de quatro fatores: menor disponibilidade, distúrbio do metabolismo hepático, função renal comprometida, e insensibilidade do órgão final aos metabólitos da vitamina D. Nesse caso, a dose da suplementação varia de 400 a 50.000 UI (100 mcg = 4000 UI), a depender da condição patológica associada. Entretanto, é necessário o monitoramento dos pacientes, frente à possibilidade de intoxicação, posterior à suplementação, sendo sinais desta a hipercalciúria e hipercalcemia (KUMAR, 1983; DIBBLE et al., 1984; COMPSTON, 1986; MORGAN, WEINSIER, 1998; VIETH, 2006)**.**

Assim, devido a importância dessa vitamina para a homeostasia de diferentes estruturas do organismo, os efeitos da hipovitaminose, as possibilidades de suplementação, e os efeitos da sua sobrecarga devem ser discutidos.  Nesse contexto, esse artigo buscou descrever a importância da vitamina D, como ela atua em diversos sistemas do organismo e entender a suplementação dessa em diferentes grupos populacionais.

**2. MÉTODO OU METODOLOGIA**

Revisão narrativa que apresenta análise de documentos científicos de forma qualitativa e quantitativa. Para o desenvolvimento desse artigo foram utilizados como critérios de inclusão os seguintes itens: artigos em português e inglês, que abordavam a população geral, trabalhos publicados entre os anos de 2015 e 2020 e que apresentavam o assunto principal a partir dos descritores utilizados. Excluiu-se artigos duplicados, publicações fora do recorte temporal, relatos e séries de casos, e artigos embasados em estudos com animais. Acrescentou-se manuais relevantes ao tema, sendo selecionados artigos originais e revisões. Foram analisados e interpretados ainda, informações acerca do metabolismo da vitamina D, desde a sua produção até a ação esperada nos diferentes sistemas do organismo humano.

As buscas foram realizadas nas plataformas e bases de dados Pubmed, BVS, SciELO, LILACS, e UpToDate. Para tanto, utilizou-se os filtros “full text”; “human”; “portuguese”; “english”; and “articles published from 2015 to 2020” e os descritores disponíveis no DeCS, sendo eles: vitamina D e os sinônimos dessa em inglês; Deficiência de vitaminas; e Vitaminas Lipossolúveis. Adicionou-se, ainda, diretrizes brasileiras sobre o tema. A partir dos  descritores  foi  realizada  uma  busca  avançada  utilizando-se  operadores  booleanos  “AND” e “OR”.

O processo de triagem dos artigos foi feito pela leitura, respectivamente, dos títulos, dos resumos e do trabalho completo. Aqueles selecionados em sua completude foram interpretados de forma crítica, comparativa, objetiva e imparcial. Dessa forma, pode-se buscar esclarecimento sobre o que a literatura informa acerca do tratamento da hipovitaminose D, da suplementação e da toxicidade dessa vitamina.

Nesta revisão, para a execução da pesquisa bibliográfica partiu-se das perguntas: “Qual a importância da vitamina D e como ela atua em diversos sistemas do organismo humano? e “Como é realizada a suplementação com essa vitamina em diferentes grupos populacionais?”.

Foram encontrados um  total  de  8607  artigos,  destes  5797 no Pubmed, 2331  na  BVS,  340  no  SciELO, 62 no UpToDate e 77 no LILACS. Alguns artigos foram removidos antes da seleção, como: artigos duplicados (n=231), aplicação de critérios de inclusão e  exclusão após análise do título  (n=8327), aplicação de critérios de inclusão e exclusão após análise do resumo/abstract  (n=280), aplicação de critérios de inclusão e  exclusão após análise do artigo na íntegra  (n=57)  e documentos removidos por outros parâmetros  (n=48),  sendo  estas,  artigos  de  editoriais, documentos  de  consensos,  guidelines,  comentários,  estudos  com  metodologia  ausente  e  estudos  sem ligação  direta  com  a  pesquisa  que  foi  conduzida.  Para um artigo ser considerado como elegível para compor essa revisão foram utilizados apenas artigos completos. A partir de todos os documentos encontrados, foram selecionados  14 artigos considerados pertinentes  para  este  trabalho.

**3. RESULTADOS E DISCUSÕES**

**3.1 Metabolismo da vitamina D**

Há duas formas de obtenção da vitamina D, a Vitamina D3 (Colecalciferol), adquirida na dieta e/ou sintetizada pela derme, e a Vitamina D2 (Ergocalciferol), adquirida somente através da ingestão de alimentos (figura 1). Ambas são biologicamente inativas, sendo diferenciadas por uma ligação dupla adicional e um grupo metil incorporados à cadeia lateral da vitamina D2. Portanto, precisam ser convertidas em metabólitos ativos (MAEDA et al., 2014). A formação da vitamina D3 ocorre após a exposição solar, na qual os fótons ultravioleta do tipo B (UVB), penetram na pele e induzem a produção do pré-colecalciferol, por meio de fragmentações bioquímica do 7-deidrocolesterol (7-DHC). Em seguida, há uma isomerização térmica, que converte esse intermediário no colecalciferol que é transportado para o fígado pela proteína ligadora de vitamina D (DBP- do inglês, *vitamin D-binding protein*) (MAEDA et al., 2014).

Já a vitamina D2 é liberada no intestino e incorporada em quilomícrons e absorvida pelos enterócitos, sendo transferida para a circulação venosa onde é transportada em associação com lipoproteínas para o fígado (BROWN, 1999; CHRISTAKOS et al., 2010). No fígado, ambas as vitaminas D são metabolizadas e hidroxiladas na posição 25, pela enzima 25-hidroxilase, formando a 25-hidroxivitamina D2 e a 25-hidroxivitamina D3 (25[OH]D, calcidiol).Uma vez formadas, ambas são ligadas a DBP, sendo deslocadas para a circulação sanguínea, e transportadas até os rins. Esse complexo DBP-25(OH)D penetra no túbulo renal por endocitose mediada por receptores, com ajuda de, no mínimo duas proteínas (cubilina e megalina) (NYKJAER et al., 1999; TAKEYAMA et al., 1997)que facilitarão a captação da molécula. Dentro das células tubulares, a 25(OH)D é liberada da DBP e é hidroxilada novamente, pela ação das enzimas do sistema P450, a 1-alfa-hidroxilase (CYP27B1) e a 24-alfa-hidroxilase (CYP24), formando a 1,25-di-hidroxivitamina D (forma mais ativa da vitamina D) e a 24,25-di-hidroxivitamina D (metabólito inativo) (VAN DRIEL et al., 2006).

Ressalta-se que a enzima CYP27B1 também pode ser expressa na pele, no trato gastrointestinal, nas células epiteliais mamárias, e nos osteoblastos e osteoclastos (HEWISON et al., 2007; PRENTICE et al., 2008) sendo responsável por efeito autócrino e parácrino local, contribuindo para a homeostase sistêmica da 1,25(OH)2D (LIDA et al., 1995). Faz-se necessário destacar que em caso de hiperestimulação da enzima CYP27B1 as manifestações são a hipercalcemia e a hipercalciúria, sendo essas recorrentes em pacientes com doenças granulomatosas, como sarcoidose, tuberculose e coccidioidomicose.

A 1-alfa-hidroxilase é regulada, principalmente, pelas concentrações séricas de cálcio e fosfato, pelo PTH e pelo fator de crescimento fibroblástico 23 (FGF23) (VAN DRIEL et al., 2006; CHRISTAKOS et al., 2010). Esse último, por sua vez, diminui a produção renal de 1,25-di-hidroxivitamina D por inibição da enzima 1-alfa-hidroxilase e concomitantemente aumenta a produção de 24,25-di-hidroxivitamina D pela ativação da enzima 24-alfa-hidroxilase. Estudos sugerem que o FGF23 também é estimulado pela 1,25-di-hidroxivitamina D e auxilia na homeostase do fosfato, diminuindo a reabsorção renal e gastrointestinal induzida pela 1,25-di-hidroxivitamina D (VAN DRIEL et al., 2006; CHRISTAKOS et al., 2010; ZIEROLD et al., 1984).

Em relação às concentrações de cálcio, fosfato e PTH, na ocorrência de hipofosfatemia e aumento da secreção de PTH devido à queda na concentração plasmática de cálcio, há estimulação da produção de 1,25-di-hidroxivitamina D  que inibe a secreção de PTH. A síntese também pode ser modulada por receptores de vitamina D (VDRs - inglês *vitamin D receptors*) na superfície celular  e pela própria 1,25(OH)2 D (calcitriol) que desvia sua síntese para um metabólito inativo, a 24,25-di-hidroxivitamina D (ZIEROLD et al., 1998; HEWISON et al., 2007).

As formas ativas da vitamina D circulantes no organismo, 25-hidroxivitamina D e a 1,25-di-hidroxivitamina D, se ligam aos VDRs presentes em quase todas as células nucleadas, sendo os principais órgãos-alvo os ossos, os rins, o intestino e as paratireoides. Após essa ligação dos metabólitos ativos da vitamina D ao receptor um complexo heterodimérico (RXR-VDR) é formado e se liga às sequências específicas do DNA, conhecidas como elemento responsivo à vitamina D (VDRE), que recruta complexos corregulatórios para sua atividade genômica. Esse recrutamento permite a seletividade da 1,25-di-hidroxivitamina D específica para genes e células. Em outra via, essas formas ativas podem ser degradadas pela 24-hydroxylase, que tem sua atividade aumentada pela 1,25-di-hidroxivitamina e diminuída pelo PTH, produzindo a 24,25 di-hidroxivitamina D (CHRISTAKOS et al., 2010; HOLICK et al., 2011).

**Figura 1.** Metabolismo da vitamina D



Fonte: CHRISTAKOS et al., 2010

**3.2 Deficiência da vitamina D**

A 25(OH)D (calcidiol) ao ter as suas concentrações séricas determinadas é considerada a molécula utilizada para avaliar os níveis séricos de vitamina D. A partir dela é possível classificar os indivíduos de acordo com a *Endocrine Society, National Osteoporosis Foundation* (NOF), *International Osteoporosis Foundation* (IOF), *American Geriatrics Society* (AGS) em grupos que apresentam níveis adequados (>30ng/ml; >75nmol/L) ou deficientes (<20 ng/ml; <50nmol/L) (VIETH, 2006; DAWSON et al., 2010; American Geriatrics Society, 2014; EDDY, 1971). É importante ressaltar que a hipovitaminose D pode desencadear processos de hipocalcemia, hipofosfatemia, raquitismo e osteomalacia.

A deficiência de vitamina D pode ser causada desde a baixa exposição à luz solar, insuficiente ingestão de alimentos que contêm vitamina D, distúrbios de absorção intestinal, insuficiência hepática ou renal, até a insensibilidade dos receptores finais (mesmo se a concentração sérica estiver adequada). A doença gastrointestinal subjacente à deficiência dessa vitamina é um fator recorrente em pacientes com má absorção, intestino curto por colescitectomia ou patologias associadas. Assim, pode-se ser necessário maior oferta de cálcio e vitamina D devido à má absorção gástrica generalizada, acidez gástrica diminuída, ou esteatorréia (NILAS et al., 1985; GERTNER et al., 1977; BISBALLE et al., 1991; VAZIRI, 1993).

Em relação à fatores de risco associados a hipovitaminose, pesquisas sugerem maior prevalência em indivíduos de pele negra, obesos ou com baixos níveis de colesterol de alta densidade (HDL), sem educação universitária, baixo consumo de leite, osteoporose, doenças inflamatórias intestinais, e doença celíaca (KOUTKIA et al.,2001; STUHSDREHER, 2011; MAEDA et al., 2014; FORREST). Países menos desenvolvidos também costumam apresentar populações com níveis séricos menores dessa vitamina, possivelmente pela inexistência de políticas nacionais de enriquecimento de alimentos com a vitamina D.

Já a deficiência de BPG não costuma ser relacionada à hipovitaminose D, porque essa proteína possui somente 3-5% dos seus receptores ocupados pela vitamina D. Assim, a interferência no metabolismo da vitamina D ocorre apenas quando há excreção da DBP na urina devido a patologias renais como a síndrome nefrótica (FORREST; STUHSDREHER, 2011**)**. Duas proteínas associadas a hipovitaminose D são a cubilina e a megalina, expressas no túbulo renal onde há a filtração do complexo DBP com a vitamina D 25(OH)D. Elas agem como receptores aumentando a captação de ligantes extracelulares à 25(OH)D e, quando há déficit, ocorre aumento da excreção dessa molécula.

Em outra abordagem, os níveis baixos de vitamina D podem estar associados com acloridria e má absorção de cálcio e fósforo. Esse contexto metabólico colabora com o início de um quadro de hipocalcemia e possível evolução para hiperparatireoidismo secundário, sendo esse diretamente relacionado com condições como: osteomalacia, fosfatúria, raquitismo (mais comum em crianças) e desmineralização óssea. Na osteomalacia, patologia mais comumente relacionada com a modulação aumentada da secreção de PTH e a absorção intestinal de cálcio, há interferência no metabolismo da vitamina D. Adultos que apresentam osteomalacia intestinal por distúrbios de absorção, como ocorre na doença celíaca, na nutrição inadequada ou em pouca exposição à luz solar, geralmente apresentam níveis menores do que 10 ng/ml [25nmol/L] de vitamina D, o que evidencia a hipovitaminose associada a essa doença. Nesse contexto clínico, os sintomas percebidos são sensibilidade e dor óssea, fraqueza muscular, e esforço físico reduzido (BHAMBRI et al., 2006; ROSTAND SG, 1997; PILZ, 2008).

Apesar das evidências encontradas até o momento serem insuficientes, um estudo observacional demonstrou a relação entre a deficiência da vitamina D, como fator de risco para doenças cardiovasculares, quando associadas a pacientes negros, com baixo nível de calcitriol, por ativação de genes que produzem renina, divisão de células musculares cardíacas e regulação negativa da proteína C reativa (FORREST; STUHSDREHER, 2011). Complementarmente, outro trabalho faz a associação de hipovitaminose D e doença arterial coronariana relacionadas a metade das mortes por acidente vascular cerebral (KRISHNAN et al., 2011).

A deficiência de vitamina D também foi associada a mortes por neoplasias, sendo o risco maior em regiões com menor incidência de luz solar. Sugere-se que a baixa concentração da vitamina faz o tecido ter maior propensão a efeitos carcinogênicos devido à ação da enzima 1,25(OH)D que ao se ligar ao VDR interfere na proliferação, diferenciação, apoptose e angiogênese das células e tecidos. Logo, se houver uma deficiência da enzima 25(OH)D, a produção parácrina de 1,25(OH)2 D3 diminui, interferindo na ligação ao receptor o que altera a transcrição. Estudos *in vitro* indicam ainda, que a medida que o câncer progride a enzima 1α-hidroxilase (CYP27B1) e o receptor da vitamina D diminuem e aumenta a enzima 24-hidroxilase (CYP24A1) que é inativadora de sua forma ativa, 1,25(OH)2 (HEWISON, 2011).

Outro fator que merece destaque é a ocorrência de doenças autoimunes e sua relação com a deficiência de vitamina D. Um trabalho demonstrou diversos efeitos desta vitamina em quase toda totalidade das células do sistema imune. O VDR presente nos linfócitos T e B e em células apresentadoras de antígenos, como macrófagos e células dendríticas, interage com a vitamina D para formar o complexo VDR-vitamina D que tem a capacidade de modificar reações do sistema imune inato e adaptativo. A vitamina D ativa o sistema imunológico inato através de monócitos e macrófagos, por meio de uma regulação positiva da expressão do VDR e da enzima 1-alfa-hidroxilase. Um estudo realizado em pacientes com tuberculose demonstrou o efeito antimicrobiano da enzima 1,25(OH)2 D3 por meio da estimulação de catelicidina proteína que age na destruição de agentes patológicos (VISWESWARAN; LEKHA, 2013). Evidências epidemiológicas indicaram que a falta de vitamina D pode aumentar os riscos de desenvolver doenças auto-imunes como a esclerose múltipla, pois essa vitamina interage com as proteínas do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC - da inglês *Major Histocompatibility Complex*) de classe II e interfere na apresentação de peptídeos aos Linfócitos T para que a resposta imune ocorra (HEWISON, 2003; LEE et al., 2011).

É importante apontar que os níveis de vitamina D diminuem com a idade, no inverno e em países localizados mais distantes da linha do Equador, devido à menor exposição à luz solar. Assim, o envelhecimento associado a essa deficiência e ao aumento de PTH pode ocasionar um declínio cognitivo e chances para desenvolvimento da Doença de Alzheimer e depressão, pois o receptor VDR e a enzima 1-alfa-hidroxilase são expressos em diversas regiões do sistema nervoso central (HOLICK 2004; BALION et al., 2012; ANGLIN et al, 2013).

A maior ocorrência de obesidade também foi relacionada à falta de vitamina D. A deficiência dessa vitamina pode aumentar o depósito de ácidos graxos no tecido adiposo por meio de mecanismos de regulação da apoptose de adipócitos pela 1,25(OH)2D3 (ELAMIN et al., 2010; FISCELLA; FRANKER 2010; SONG; SERGEEV 2012). Dificultando a resolução da situação, sabe-se que as doses necessárias para repor a vitamina nesses pacientes são maiores comparadas a não obesos. Contudo, ainda não há comprovação da eficácia da suplementação no tratamento da obesidade em humanos (DANESCU et al, 2009).

Outra associação comumente feita é da insuficiência da vitamina D com o diabetes mellitus dos tipos I e II, que relaciona-se com a patogênese do processo inflamatório, a influência do sistema imune e o controle dessa patologia. Estudos apontam que a insuficiência de vitamina D e cálcio influencia na glicemia e reduz insulinite auto-imune da diabete mellitus I (DM1) por ação na supressão da síntese e secreção de imunoglobulinas, inibição da formação de IFN-y), IL-2 e a maturação de células dendríticas que podem culminar na destruição de ilhotas pancreáticas por ativar macrófagos e células T citotóxicas (PITTAS et al., 2007). Além do citado, a diminuição da resistência insulínica e o aumento da secreção são moduladas pelo sistema imune e processos inflamatórios associados a falta de vitamina D, principalmente em pacientes obesos, e atua diretamente na diabete mellitus II (DM2) por um aumento da proteína C reativa, fatores de necrose tumoral α e β e fatores ativados por plasminogênio (INSTITUTE OF MEDICINE, 2010).

**3.3 Recomendação e Suplementação**

A recomendação diária de vitamina D é de 600UI (15mcg) por dia para crianças e adolescentes de 1 a 18 anos e para adultos de até 70 anos. Para idosos acima de 70 anos, a recomendação diária passa a ser de 800 UI (20mcg) COSMAN (2014), devido a menor exposição solar e menor síntese de vitamina D3 pela derme, além de um maior risco de quedas e lesões ósseas (BASHA et al., 2000; HADDAD, 1994). No caso de gestantes e lactantes, a ingestão diária recomendada também é de 600UI por dia, e para bebês de até doze meses a recomendação é de 400UI (10mcg) por dia; desde que eles sejam exclusivamente amamentados pelo leite materno devido à baixa quantidade de vitamina D no leite humano (Quadro 1).

**Quadro 1.** Recomendações de suplementação da vitamina D

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Grupo de idade | Recomendação diária (UI) | Limite Seguro (UI) |
| 0 a 12 meses | 400 | 4000 |
| 1 a 18 anos | 600 | 4000 |
| 19 a 70 anos | 600 | 4000 |
| >70 anos | 800 | 4000 |
| Gestantes e lactantes | 600 | 4000 |
| População de risco | 1000-2000 | - |
| Osteoporose | 1000-2000 | - |
| Após cirurgia bariátrica\* | 1000-6000 | - |
| Pacientes com problemas renais ou hepáticos\*\*  | 1000-50000 | - |

Fonte: quadro adaptado a partir das referências (MAEDA et al.,2014 e HOLICK, 2007)

(\*) A avaliação dos níveis séricos de 25(OH)D é necessária para escolha da dose adequada.

(\*\*) Quantidades referentes às doses de ataque devem ser escolhidas de acordo com os níveis séricos de 25(OH)D, e devem ser reavaliadas ao final de cada ciclo.

A exposição, com frequência moderada à luz do sol fornece quantidades adequadas da vitamina D, sendo estimado que uma breve exposição seja equivalente a produção de 200 UI por dia (HOLICK, 1994)**.** Entretanto, para evitar raquitismo e problemas ósseos, assim como em pacientes residentes em países onde a incidência de luz solar é menor, e em pessoas com maior quantidade de melanina podem sofrer com deficiência de vitamina D, mesmo em extensa exposição a raios UV ROSS et al. (2011), havendo a necessidade de fazer a suplementação desses pacientes. Em complemento a luz solar, alguns alimentos também contêm quantidades significativas de vitamina D, e podem substituir a necessidade suplementar quando consumidos costumeiramente (Quadro 2).

**Quadro 2**. Alimentos que contém vitamina D

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Alimento | Porção | Vitamina D em cada porção (u.i.) |
| Óleo de fígado de bacalhau | 10 g | ~400-1000 |
| Salmão selvagem fresco | 100 g | ~600-1000 |
| Salmão enlatado | 100 g | ~300-600 |
| Atum enlatado | 100 g | ~230 |
| Sardinha enlatada | 100 g | ~290 |
| Gema de ovo | 100 g | ~52 |
| Iorgutes fortificados | 200 g | ~100 |
| Leite fortificado | 200 ml | ~98 |
| Queijos fortificados | 100 g | ~120 |
| Cogumelos Shiitake frescos | 100 g | ~100 |

Fonte: quadro adaptado da referência (HOLICK, 2007).

Em situação necessária de suplementação, pacientes que apresentam níveis séricos da vitamina D acima de 20 ng/ml, quando feita a suplementação, tem um aumento acentuado de 25(OH)D, cerca de 0,5 ng/ml para 100 UI. Já os pacientes que possuem níveis inferiores a 10 ng/ml [25 nmol/L] possuem um aumento de 25(OH)D de 1,0 a 1,5 ng/ml para cada 100 UI de suplementação.A relação entre a concentração de vitamina D com a saúde extra esquelética não demonstrou resultados significativos, até o momento, sem nível de evidência suficiente para recomendar a suplementação para melhoria do sistema cardiovascular e sistema imunológico, controle do diabetes, e prevenção de câncer (INSTITUTE OF MEDICINE, 1997). Portanto, a ingestão diária recomendada (IDR) é baseada apenas nos efeitos benéficos da vitamina D na saúde do sistema esquelético (Quadro 1).

É importante evidenciar que o melhor parâmetro para avaliar a deficiência dessa vitamina é a concentração sérica de 25(OH)D ARMAS et al. (2004)**,** sendo a suplementação feita por uso de medicamentos a base de ergocalciferol (vitamina D2) e colecalciferol (vitamina D3). As pesquisas indicam que a vitamina D3 é mais eficaz para aumentar os níveis séricos, possivelmente pela maior afinidade à proteína VDR e maior meia-vida comparada a vitamina D2 (TRANG et al., 1998; INSTITUTE OF MEDICINE, 2010). Complementarmente, destaca-se que o limite seguro de vitamina D estabelecido pelo *Institute of Medicine* é de 4000UI (100mcg) (JACOBUS, 1992). Entretanto pacientes com distúrbios de absorção, problemas renais ou hepáticos, ou insensibilidade no órgão final podem requerer uma quantidade maior de suplementação, podendo chegar a 40.000 ou 50.000 UI em alguns casos. A suplementação com a vitamina D nesses casos, é feita através de doses de ataque por ciclo de tempo (período pré-determinado de tempo para reavaliação dos níveis de 25(OH)D), seguido por doses de manutenção que variam de acordo com os níveis séricos encontrados em cada indivíduo. Ademais, é importante observar os a quantidade de Vitamina D em cada alimento (Quadro 2) e incentivar a ingesta desses por populações deficientes, principalmente se não adesão ao uso de medicamentos inicialmente.

**Intoxicação**

A intoxicação pela vitamina não é comumente relatada e, quando ocorre é geralmente por um preparo inadequado de vitamina D (leites excessivamente fortificados foram relatados em pesquisas) VOGIATZI (2014); HOLICK (2003)ou pelo uso excessivo de suplementos à base de vitamina D. Pacientes que estão fazendo terapia de reposição devido a uma osteodistrofia renal, osteoporose, psoríase ou má absorção, podem requerer altas doses de vitamina D (10.000 a 50.000 UI por dia), e por isso precisam ser monitorados cuidadosamente para evitar uma possível toxicidade, havendo relatos na literatura de intoxicação em adultos que ingeriram mais de 60.000 unidades por dia (MORGAN, WEINSIER, 1998).

A exposição prolongada à luz solar não produz quantidades tóxicas de vitamina D3, pois os níveis séricos de 25[OH]D não se elevam muito nessa condição. Como há regulação negativa pela fotoconversão de pré-vitamina D3 e vitamina D3 em metabólitos inativos e estimulação da produção de melanina pela luz solar que também regula negativamente a vitamina, não há produção exagerada de vitamina D. (HOLICK, 1981 ; ZIEROLD, 2003)

Somado a isso, quando os níveis séricos da vitamina estão elevados, a 25(OH)D é convertida em metabólitos inativos através da hidroxilação dos carbonos 23 ou 24 pela 24-hidroxilase (CYP24A1). A CYP24A1 é uma enzima mitocondrial pertencente ao complexo do citocromo P450 que tem como produto final os principais metabólitos eliminados pela bile, o ácido calcitroico e a 1,25(OH)2D-lactona. Porém, sua ação não é suficiente quando a ingestão de vitamina D é muito elevada. (WORTSMAN et al., 2000)**.** Sendo assim, em casos de consumo excessivo de vitamina D, o armazenamento no fígado não ocorre e há acúmulo no tecido adiposo, BOUILLON (2001), posteriormente aumentando os níveis séricos de 25(OH)D, HEWISON, (2011), devido à eliminação da vitamina no sangue, o que caracteriza a intoxicação.

A intoxicação aguda de vitamina D reflete na hipercalcemia, e os sintomas mais comuns são poliúria, fraqueza muscular, polidipsia, anorexia e confusão mental. Quando a intoxicação persiste e se torna crônica, quadros de desmineralização óssea e nefrocalcinose podem ser iniciados (VIETH, 2004; Holick, 2007)

**4. CONCLUSÃO OU CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A síntese dérmica e os alimentos fortalecidos com a vitamina D são as principais fontes dessa vitamina, pois os alimentos que a contém são naturalmente escassos. A dose diária recomendada é de 600 UI para a maioria da população e é suficiente para manutenção da saúde óssea. O valor ideal visando benefícios ósseos é de 30 ng/mL [75nmol/L], com manutenção entre 1000 e 2000 UI, para evitar patologias como hiperparatireoidismo secundário, diminuir o risco de fraturas e melhorar a qualidade óssea. Relacionando os benefícios extra esqueléticos com os níveis adequados de vitamina D, as pesquisas existentes não demonstram comprovação para este fim, sendo necessários mais estudos para confirmar a eficácia dessa vitamina em outros sistemas.

A hipovitaminose D é causada por uma dieta com baixa ingestão de vitamina D, exposição baixa a luz solar, má absorção intestinal ou deficiência no processo do metabolismo que converte a vitamina D no metabólito fisiologicamente ativo e de possível absorção pelo corpo. A melhor forma de suplementação e tratamento para a hipovitaminose D é através da vitamina D3 (Colecalciferol) sintetizada por meio do 7-desidrocolesterol durante exposição solar, após esse processo ela é hidroxilada no fígado e no rim que a converte em sua forma ativa, a 1,25-di-hidroxicolecalciferol (calcitriol).

Os casos de intoxicação por esta vitamina não são comumente reportados, e por isso precisam ser mais bem elucidados, mas o que se sabe é que pode ocorrer por uma suplementação inadequada ou por uma preparação incorreta de alimentos enriquecidos com o colecalciferol. Em pacientes que fazem terapia de reposição com a vitamina D, os níveis séricos devem ser monitorados para evitar hipervitaminose e sintomas agudos e crônicos como confusão mental, náuseas, hipercalcêmica, dor óssea e desmineralização.

Apesar de haver um consenso acerca das concentrações sanguíneas adequadas para o organismo, sua relação com a suplementação e os possíveis agravos à saúde, é necessário ainda uma análise ampla e segura para discutir melhor os efeitos patológicos desse hormônio esteroide e revisar suas concentrações consideradas adequadas, os benefícios ósseos e os demais sistemas favorecidos por essa vitamina.

**REFERÊNCIAS**

1. **ADAMS, J. S.; LEE, G.** Gains in bone mineral density with resolution of vitamin D intoxication. Annals of Internal Medicine, v. 127, p. 203-206, 1997.
2. **AMERICAN GERIATRICS SOCIETY WORKGROUP ON VITAMIN D SUPPLEMENTATION FOR OLDER ADULTS.** Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. Journal of the American Geriatrics Society, v. 62, p. 147, 2014.
3. **ANGELIN, B.; WAHREN, J.** Effects of nicotinic acid on renal handling of 25-hydroxycholecalciferol in man. Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation, v. 39, p. 21, 1979.
4. **ANGLIN, R. E.; SURI, S.; SCONAMIGLIO, J.; KATSIKI, K.; FURTADO, M.; RIETSEMA, M.; FEINER, M.; SHI, J.; GANESH, A.; RAVINDRAN, A.** Vitamin D Deficiency and Depression in Adults: Systematic Review and Meta-Analysis. British Journal of Psychiatry, v. 202, n. 2, p. 100-107, 2013. doi:10.1192/bjp.bp.111.106666.
5. **ARMAS, L. A.; HOLLIS, B. W.; HEANEY, R. P.** Vitamin D2 Is Much Less Effective Than Vitamin D3 in Humans. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 89, p. 5387, 2004.
6. **BALION, C.; GRIFFITH, L. E.; STROHECKER, L.; FISCHER, A. L.; ROCKWOOD, K.; MELACINI, P.; CAMERON, E.; ROSS, S. A.** Vitamin D, Cognition, and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Neurology, v. 79, p. 1397, 2012.
7. **BASHA, B.; RAO, D. S.; HAN, Z. H.; PARFITT, A. M.** Osteomalacia Due to Vitamin D Depletion: A Neglected Consequence of Intestinal Malabsorption. American Journal of Medicine, v. 108, n. 5, p. 296-300, 2000. doi:10.1016/s0002-9343(99)00458-2. PMID: 10759086.
8. **BHAMBRI, R.; NAIK, V.; MALHOTRA, N.; et al.** Changes in Bone Mineral Density Following Treatment of Osteomalacia. Journal of Clinical Densitometry, v. 9, p. 120, 2006.
9. **BOUILLON, R.** Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. In: DEGROOT, L. J.; JAMESON, J. L. (Eds.). Endocrinology. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001. p. 1009-1028.
10. **BROWN, A. J.** Regulation of vitamin D action. Nephrology Dialysis Transplantation, v. 14, p. 11, 1999.
11. **CHRISTAKOS, S.; AJIBADE, D. V.; DHAWAN, P.; PORTALE, A. A.; LIU, Y.; LUO, W.; XIE, Z.** Vitamin D: metabolism. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America, v. 39, p. 243, 2010.
12. **COMPSTON, J. E.** Hepatic Osteodystrophy: Vitamin D Metabolism in Patients With Liver Disease. Gut, v. 27, p. 1073, 1986.
13. **COSMAN, F.; de BEUR, S. J.; LEBOFF, M. S.; LEWIECKI, E. M.; TANNER, B.; RANDALL, S.; LINDEMEIER, L.; WILLIAMS, S. A.; SIRIS, E. S.; CLARKE, B. L.; CALDWELL, C.; KALEKAS, J.; THAKUR, R.; et al.** Clinician’s Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Osteoporosis International, v. 25, p. 2359, 2014.
14. **DANESCU, L. G.; LEVY, S.; LEVY, J.** Vitamin D and diabetes mellitus. Endocrine, v. 35, n. 1, p. 11-17, 2009.
15. **DAWSON-HUGHES, B.; MITHAL, A.; BONJOUR, J. P.; BOONEN, S.; BURCKHARDT, P.; EL-HIJJE, F.; JONES, G.; et al.** IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. Osteoporosis International, v. 21, p. 1151, 2010.
16. **DIBBLE, J. B.; SHERIDAN, P.; LOSOWSKY, M. S.** A survey of Vitamin D Deficiency in Gastrointestinal and Liver Disorders. The Quarterly Journal of Medicine, v. 53, p. 119, 1984.
17. **EDDY, R. L.** Metabolic bone disease after gastrectomy. American Journal of Medicine, v. 50, p. 442, 1971.
18. **ELAMIN, M. B.; ABOUSETTA, A. M.; ELSHAHERI, M.; PHUNG, O. J.; VON MUHLEN, D.; OWEN, W.; et al.** Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, v. 96, n. 7, p. 1931-1942, 2011.
19. **FISCELLA, K.; FRANKER, P.** Vitamin D, race and cardiovascular mortality with findings from a national US sample. Annals of Family Medicine, v. 8, n. 1, p. 11-18, 2010.
20. **FORREST, K. Y.; STUHLDREHER, W. L.** Prevalence and Correlates of Vitamin D Deficiency in US Adults. Nutrition Research, v. 31, n. 1, p. 48-54, 2011. doi:10.1016/j.nutres.2010.12.001. PMID: 21310306.
21. **GERTNER, J. M.; LILBURN, M.; DOMENECH, M.** 25-Hydroxycholecalciferol absorption in steatorrhea and osteomalacia postgastrectomy. British Medical Journal, v. 1, p. 1310, 1977.
22. **HADDAD, J. G.** Vitamina D - Vitamin D - solar Rays, the Milky Way, or Both? New England Journal of Medicine, v. 326, p. 1213, 1992.
23. **HEWISON, M.; BURKE, F.; EVANS, K. N.; LARSEN, T.; ZDRON, L.; ADAMS, M.; et al.** Extra-renal 25-hydroxyvitamin D3-1α-hydroxylase in human health and disease. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, v. 103, p. 316, 2007.
24. **HEWISON, M.; ZEHLIN, H.; RICHARDS, J. S.; et al.** Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells. Journal of Immunology, v. 170, n. 11, p. 5382-5390, 2003.
25. **HEWISON, M.** Antibacterial effects of vitamin D. Nature Reviews Endocrinology, v. 7, n. 6, p. 337-345, 2011.
26. **HOLICK, M. F.; BINKLEY, N. C.; BISCHOFF-FERRARI, H. A.; GORDON, C. M.; HANLEY, D. A.; HEANEY, R. P.; et al.** Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 96, p. 1911, 2011.
27. **HOLICK, M. F.; MACLAUGHLIN, J. A.; DOPPELT, S. H.** Regulation of cutaneous pre vitamin D3 photosynthesis in man: skin pigment is not an essential regulator. Science, v. 211, p. 590, 1981.
28. **HOLICK, M. F.; SIRIS, E. S.; BINKLEY, N.; BEER, J. Z.; CHEN, T. C.; ROTHENBERG, A.; SAINI, S.; et al.** Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 90, p. 3215, 2005.
29. **HOLICK, M. F.** Deficiência de vitamina D. New England Journal of Medicine, v. 357, n. 3, p. 266-281, 2007.
30. **HOLICK, M. F.** McCollum Award Lecture, 1994: Vitamin D—new horizons for the 21st century. American Journal of Clinical Nutrition, v. 60, p. 619, 1994.
31. **HOLICK, M. F.** Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers and cardiovascular disease. American Journal of Clinical Nutrition, v. 80, n. 6 Suppl, p. 1678S-88S, 2004.
32. **HOLICK, M. F.** Vitamin D: A millenium perspective. Journal of Cellular Biochemistry, v. 88, p. 296, 2003.
33. **HOLICK, M. F.** Vitamin D Deficiency. The New England Journal of Medicine, v. 357, p. 266, 2007.
34. **HOLICK, M. F.; CHEN, T. C.; LU, Z.; SZCZUKA, I.** Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story. Journal of Bone and Mineral Research, v. 23, n. 12, p. 1741, 2008.
35. **HOSSAIN, N.; KANANI, F. H.; CASTRO, A. V.; JUPARABOY, S.; MUJIB, S.; et al.** Obesity and vitamin D deficiency: A causal relationship. International Journal of Endocrinology, v. 2013, p. 1-6, 2013. doi:10.1155/2013/392421. PMID: 23864927.
36. **INSTITUTE OF MEDICINE (US) STANDING COMMITTEE ON THE SCIENTIFIC EVALUATION OF DIETARY REFERENCE INTAKES.** Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington, DC: National Academies Press, 1997. p. 250.
37. **INSTITUTE OF MEDICINE.** Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D: Report at a Glance, Report Brief. Released November 30, 2010. Available at: <http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D/Report-Brief.aspx>. Accessed on April 02, 2020.
38. **INSTITUTE OF MEDICINE.** Report at a Glance, Report Brief: Dietary reference intakes for calcium and vitamin D, released 11/30/2010. Disponível em: <http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D/Report-Brief.aspx>. Acesso em: 02 abr. 2020.
39. **JACOBUS, C. H.; HOLICK, M. F.; SHAO, Q.; HUGHES, M. R.; CHAN, Y. L.; LIU, P.; KENNELLY, J. J.; COOPER, J. R.; et al.** Hypervitaminosis D associated with drinking milk. New England Journal of Medicine, v. 326, p. 1173, 1992.
40. **KOUTKIA, P.; CHEN, T. C.; HOLICK, M. F.** Vitamin D intoxication associated with an over-the-counter supplement. New England Journal of Medicine, v. 345, p. 66-67, 2001.
41. **LARSON-MEYER, D. E.; WILLIS, K. S.** Vitamin D and athletes. Current Sports Medicine Reports, v. 9, p. 220, 2010.
42. **LEE, D. M.; TANTON, C.; RAYWARD-SMITH, V.; et al.** Lower Vitamin D Levels Are Associated With Depression Among Community-Dwelling European Men. Journal of Psychopharmacology, v. 25, p. 1320, 2011.
43. **NEMARUGOMMA, G.; DIAMOND, T.** Biliary vitamin D metabolites in liver disease: a review. Clinical Endocrinology, v. 29, p. 43, 1988.
44. **PIERRE-JEAN, A.; et al.** Vitamin D status and hypertension. Journal of Human Hypertension, v. 19, n. 9, p. 591, 2005.
45. **PITTAS, A. G.; HARRIS, S. S.; STARK, P. C.; DAWSON-HUGHES, B.** The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in non-diabetic adults. Diabetes Care, v. 30, n. 4, p. 980-986, 2007.
46. **ROSS, A. C.; MANSON, J. E.; ABRAMS, S. A.; et al.** The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D From the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 96, p. 53, 2011.
47. **SONG, Q.; SERGEEV, I. N.** Calcium and vitamin D in obesity. Nutrition Research Reviews, v. 25, n. 1, p. 130-141, 2012.
48. **SUN, T.; LUMAYAG, S.; TULLY, D.; et al.** Chronic inflammation and vitamin D deficiency: a chicken and egg conundrum. Journal of Inflammation Research, v. 6, p. 149, 2013.
49. **TRANG, H. M.; COLE, D. E.; RUBIN, L. A.; PIKE, J. W.; FELDMAN, D.; RAY, R.; PALMER, P.; STURUP, S.; et al.** Evidence That Vitamin D3 Increases Serum 25-hydroxyvitamin D More Efficiently Than Does Vitamin D2. American Journal of Clinical Nutrition, v. 68, p. 854, 1998.
50. **VIETH, R.** Why the optimal requirement for vitamin D3 is probably much higher than what is officially recommended for adults. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, v. 89-90, p. 575-579, 2004.
51. **VOGIATZI, M. G.; JACOBSON-DICKMAN, E.; DEBOER, M. D.; Drugs, and Therapeutics Committee of The Pediatric Endocrine Society.** Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: a review of current literature. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 99, p. 1132, 2014.
52. **WARD, L. M.; GABOURY, I.; LAMANDE, S. R.; et al.** Vitamin D-deficiency rickets among children in Canada. Canadian Medical Association Journal, v. 177, p. 161, 2007.
53. **WORTSMAN, J.; MUMTAZ, A.; REDDIN, G. H.; DELUCA, H. F.; OHLIN, A.** Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. The American Journal of Clinical Nutrition, v. 72, n. 3, p. 690-693, 2000.
54. **ZIEROLD, C.; MINGS, J. A.; DELUCA, H. F.** Regulation of 25-hydroxyvitamin D3-24-hydroxylase mRNA by 1,25-dihydroxyvitamin D3 and parathyroid hormone. Journal of Cellular Biochemistry, v. 88, n. 2, p. 234-237, 2003.
55. **ZITTERMANN, A.** The estimated benefits of vitamin D for Germany. Molecular Nutrition & Food Research, v. 54, p. 1164, 2010.