

Sofia Marques de Sousa

A vitamina D e o seu papel na prevenção de doenças



Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto 2016

Sofia Marques de Sousa

A vitamina D e o seu papel na prevenção de doenças



Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto 2016

A vitamina D e o seu papel na prevenção de doenças

Atesto a originalidade deste trabalho

Sofia Marques de Sousa

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Professora Doutora Cristina Maria San Román
Gomes de Pina

Sumário

A vitamina D, também conhecida como a “vitamina do Sol” é única entre as restantes vitaminas, isto porque, pode ser sintetizada através da pele e/ou ingerida através da alimentação e suplementação. Atualmente, cerca de um bilhão de pessoas apresentam deficiência de vitamina D, e muitos são os fatores que contribuem para este quadro: a falta de exposição solar, o uso de protetores solares, o número limitado de alimentos ricos em vitamina D são alguns dos exemplos avaliados.

Desde há muito que a vitamina D é conhecida pelo seu contributo no desenvolvimento e manutenção do tecido ósseo e metabolismo normal do cálcio e do fósforo. Atualmente um quadro clínico que apresente insuficiência/deficiência em vitamina D é mais abrangente. Estudos mais recentes têm comprovado a sua participação em diversas doenças pelo fato do recetor de vitamina D (RVD) ter sido encontrado em inúmeras células do organismo humano, inclusive em células do sistema imunológico, assim como a frequência do gene CYP27B1 em diversos tipos celulares, comprovando que a vitamina D biologicamente ativa ([1,25(OH)₂D]) está correlacionada a uma extensa série de funções no organismo. Várias doenças autoimunes têm sido referidas como consequência da deficiência em vitamina D, como por exemplo, esclerose múltipla (EM), lúpus eritematoso sistémico (LES), doença inflamatória intestinal (DII), entre outras. A deficiência desta vitamina tem estado associada a numerosas outras doenças, incluindo vários tipos de cancro, osteoporose, doenças cardiovasculares.

Este trabalho tem como objetivo uma revisão bibliográfica atual sobre a vitamina D e o papel que desempenha na prevenção de doenças tais como, a *Diabetes mellitus* do tipo 1, o lúpus eritematoso sistémico, a artrite reumatóide e o cancro.

Podemos concluir que relativamente aos níveis séricos de vitamina D e a sua possível função na prevenção de determinadas doenças, encontram-se muitas discordâncias entre vários autores. Alguns estudos afirmam que níveis séricos de vitamina D dentro dos

valores considerados normais, a maioria dos autores considera que este valor está compreendido entre os 30 e os 100ng/mL, são benéficos na prevenção e tratamento de diversas patologias, contrariamente a outros que não encontraram evidências que suportem essa conclusão. Contudo, todos os autores partilham de uma opinião, caso o papel preventivo da vitamina D seja confirmado– os valores séricos desta vitamina tem de ser atualizados.

Neste contexto, sugerem-se mais estudos e que estes abranjam um maior número de indivíduos de etnias diferentes, com localizações geográficas divergentes, tendo em conta as suas dietas alimentares, assim como o conhecimento do seu património genético.

Palavras-Chave

“Vitamina D”; “Vitamina D na prevenção de doenças”; “Vitamina D nas doenças autoimunes”; “Níveis séricos de vitamina D”; “Doenças associadas à vitamina D”.

Abstract

Vitamin D also known as "vitamin Sun" is unique among other vitamins, because it can be synthesized through the skin and / or ingested by feeding and supplementation. Currently, about one billion people have vitamin D deficiency, and there are many factors that contribute to this situation: the lack of sun exposure, use of sunscreens, the limited number of foods rich in vitamin D are some examples evaluated.

Long that vitamin D is known for its contribution in the development and maintenance of bone tissue and normal calcium and phosphorus metabolism. Currently a clinical table showing insufficiency / deficiency in vitamin D is more comprehensive. Recent studies have demonstrated their involvement in various diseases because of the vitamin D receptor (VDR) have been found in many cells of the human body, including immune cells, as well as the frequency of the CYP27B1 gene in various cell types, demonstrating that biologically active vitamin D ([1,25 (OH) 2D]) is correlated with a large number of functions in the body. Many autoimmune diseases have been reported as a consequence of vitamin D deficiency, such as multiple sclerosis (MS), systemic lupus erythematosus (SLE), inflammatory bowel disease (IBD), among others. A deficiency of this vitamin have been associated with numerous other diseases, including various types of cancer, osteoporosis, cardiovascular diseases.

This study aims a current literature review on vitamin D and its role in preventing diseases such as Diabetes mellitus type 1, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and cancer.

We can conclude that for the serum vitamin D and its possible role in preventing certain diseases are many disagreements among multiple authors. Some studies claim that serum vitamin D levels within the normal values, most authors consider that this value is between 30 and 100 ng / mL, are beneficial in the prevention and treatment of various diseases, in contrast to others who have not found evidence to support this conclusion.

However, all authors share an opinion, if the preventive role of vitamin D is confirmed—the serum levels of this vitamin have to be updated.

In this context, we suggest further study and that they cover a larger number of individuals of different ethnic groups with different geographical locations, taking into account their diets, as well as knowledge of the genetic heritage.

Key-words

“Vitamin D”; “Vitamin D in preventing diseases”; “Vitamin D in autoimmune diseases”; “Serum levels of vitamin D”; “Diseases associated with vitamin D.

Agradecimentos

O meu maior agradecimento é dirigido à minha família por todos os sacrifícios que fizeram para eu conseguir concluir o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, por todo o amor e confiança depositados em mim e nas minhas capacidades, mesmo quando eu não acreditava nelas. Eles são os melhores do Mundo e sou uma pessoa com muita sorte por os ter sempre do meu lado. Desde já dedico-vos este trabalho.

Agradeço a Deus, por me ter dado forças para ultrapassar todos os obstáculos que fui encontrando ao longo do caminho. Tens aí no céu uma estrelinha que olha por mim.

Ao meu namorado, por estar sempre comigo nesta etapa da minha vida, obrigado por todo o amor, dedicação e ajuda. *“Mais do que ontem, menos do que amanhã”*.

À Universidade Fernando Pessoa, e a todos os docentes que me proporcionaram todas as ferramentas para me tornar numa profissional capacitada e integra.

E por último, e de forma muito especial, um muito obrigado à minha orientadora, Professora Doutora Cristina Pinã, pela simpatia, pela ajuda nas horas difíceis e quase impossíveis, por todo o apoio, por toda a disponibilidade, por todo o otimismo transmitido, por todo o trabalho. Um bem-haja para si e que a vida lhe sorria sempre.

Dedicatória

Dedico este trabalho ao meu pai,

se ele aqui estivesse, ao ver-me realizar o meu sonho, seria a sua maior alegria.

Índice

Sumário.....	V
Abstract.....	VII
Agradecimentos.....	IX
Dedicatória.....	X
Índice de Figuras.....	XII
Abreviaturas.....	XIII
1. Introdução.....	1
1.1. Objetivos.....	3
1.2. Metodologia.....	3
2. Vitaminas.....	5
3. Vitamina D.....	9
3.1. Enquadramento Histórico.....	9
3.2. Constituição química e derivados da vitamina D.....	9
3.3. Síntese da vitamina D.....	11
3.4. Necessidades diárias de vitamina D.....	14
3.5. Níveis séricos de vitamina D e fatores que os afetam.....	16
3.6. Fontes de vitamina D.....	22
4. A vitamina D na prevenção de doenças.....	26
4.1. A vitamina D na prevenção das doenças autoimunes.....	27
4.1.1. <i>Diabetes mellitus</i> do tipo 1.....	28
4.1.2. Lúpus Eritematoso Sistémico.....	29
4.1.3. Artrite Reumatóide.....	31
4.2. A vitamina D na prevenção do cancro.....	32
5. Conclusão.....	36
6. Bibliografia.....	38

Índice de Tabelas

Tabela I- Doses diárias recomendadas e quantidade máxima diária de vitamina D, em UI (unidade internacional) (Fonte: Adaptado de Ross <i>et al.</i> , 2011).....	15
Tabela II - Indicadores de saúde para vários níveis séricos de 25(OH)D (Fonte: Adaptado de Grant e Holick, 2005).....	17

Índice de Figuras

Figura 1 - Escorbuto (Disponível em < ">http://remediosnaturaiscaseiros.com/como-tratar-escorbuto/>)	7
Figura 2 - Pelagra (Disponível em < ">https://pt.wikipedia.org/wiki/Pelagra/>)	7
Figura 3 - Raquitismo (Disponível em < ">http://www.sanar.org/trastornos/raquitismo/>)	8
Figura 4 - Beribéri (Disponível em < ">http://www.qwhatis.com/what-is-beriberi/>)	8
Figura 5 - Síntese renal e extrarrenal da vitamina D e as suas consequências biológicas (Fonte: Holick, 2004)	12
Figura 6 - Fatores de risco para hipovitaminose D (Adaptado de Preamor e Furlanetto, 2006).....	19
Figura 7 - Relação entre a exposição solar e a concentração de vitamina D na corrente sanguínea (Adaptado de Preamor e Furlanetto, 2006)	20
Figura 8 - Proporções da vitamina D em determinados alimentos (Adaptado de Lichtenstein <i>et al.</i> , 2013)	25

Abreviaturas

ADN – Ácido desoxirribonucleico

ARN – Ácido ribonucleico

AR – Artrite reumatóide

CYP27B1 gene – Gene do citocromo P450, membro da família 27 e subfamília B1

DBP – Vitamin D-Binding-Protein

DGS – Direção Geral de Saúde

DII – Doença inflamatória intestinal

DM1 – *Diabetes mellitus* tipo 1

g – Grama

IL-2 – Interleucina 2

IL-6 – Interleucina 6

IL-7 – Interleucina 7

IL-17 – Interleucina 17

INF γ – Interferão gama

IOM – Institute of Medicine

LES – Lúpus eritematoso sistémico

mL – Mililitro

ng – Nanogramas

nmol – Nanomol

NK – Células *natural-killer*

OMS – Organização Mundial de Saúde

PTH – Hormona da paratiroide

RVD – Recetor da vitamina D

Th1 – Células T *helper* 1

Th2 – Células T *helper* 2

TNF – Fator de necrose tumoral

Treg – Células T reguladoras

USA – Estados Unidos da América

UI – Unidade Internacional

UV – Radiação ultravioleta

Vitamina D2 – Ergocalciferol

Vitamina D3 – Colecalciferol

25 (OH)D – 25- hidroxivitamina D

1,25 (OH)₂D – 1,25 dihidroxivitamina D ou calcitriol

µg – Micrograma

1. Introdução

No final do século XIX, com a revolução industrial, o raquitismo atingiu um número de casos astronómico, muito devido ao número alarmante de pessoas que se deslocaram dos meios rurais para os meios urbanos, onde as fracas condições de vida em alojamentos sobrelotados, a poluição, a pouca incidência solar, principalmente em países como a Escócia e Inglaterra, culminaram a ascensão deste número. Nessa altura o efeito benéfico do óleo de fígado de bacalhau nesta doença já era conhecido, e como a vitamina A já tinha sido identificada e também está presente nesse óleo, muitos relatos, mas sem crédito científico, associaram a doença à carência de vitamina A. No seguimento de várias experiências foi identificada outra vitamina no óleo de fígado de bacalhau, que até à data era desconhecida, e foi reconhecida como a vitamina responsável na cura do raquitismo, a vitamina D (Delvin, 2014; Ferreira, 2005; Holick, 2006).

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 D₃, de origem animal ou sintetizado na pele) e o ergocalciferol (ou vitamina D₂, de origem vegetal) (Holick, 2006).

A vitamina D é uma vitamina lipossolúvel (solúvel em gorduras) que pode ser sintetizada por duas vias distintas: exogenamente, através da ingestão de alimentos que a contenham e através da suplementação (vitamina D₂ e vitamina D₃) ou endogenamente, através da exposição à luz solar, mais propriamente aos raios UVB, compreendidos numa faixa entre os 290 a 315nm (vitamina D₃) (Alves *et al.*, 2013; Marques *et al.*, 2010).

Tanto a vitamina D₃ como a vitamina D₂ precisam de sofrer duas hidroxilações para formarem a vitamina D biologicamente ativa [1,25(OH)₂D]: a primeira ocorre no fígado com a ajuda da enzima 25-hidroxilase (25-OHase), formando a principal forma

circulante da vitamina D, a 25-hidroxivitamina D, [25(OH)D], e a segunda hidroxilação ocorre no rim, por ação da enzima 1 α -hidroxilase (1 α -OHase), originando a forma ativa desta vitamina. Pelos motivos relatados mais à frente, os níveis séricos da vitamina D não são medidos através da sua forma ativa, mas sim através da sua principal forma circulante (Premaor e Furlanetto, 2006).

A função “clássica” da vitamina D, conhecida há vários anos, é a sua capacidade de regulação do metabolismo de cálcio e de fósforo no organismo humano, promovendo o crescimento e manutenção óssea. Recentemente têm sido efetuados vários estudos para comprovar outras funções desta vitamina, nomeadamente na prevenção de vários tipos de cancro, no reforço do sistema imunitário e no tratamento e prevenção de diversas doenças autoimunes, nomeadamente no lúpus eritematoso sistémico, na artrite reumatoide, na doença inflamatória intestinal, entre outras. Estas novas funções foram associadas ao fato do recetor da vitamina D ter sido encontrado em diversas células do organismo, e de maneira direta ou indireta participa na regulação de cerca de 3% do genoma humano, assim como a frequência do gene CYP27B1 (gene que codifica a enzima 1 α -OHase) em diversos tipos celulares, confirmando que os efeitos biológicos que a vitamina D exerce vão mais além do que somente na regulação do metabolismo ósseo (Barral *et al.*, 2007; Grant e Tangpricha, 2012; Marques *et al.*, 2010).

A insuficiência/deficiência de vitamina D é um problema de saúde pública à escala mundial. A constante associação entre o défice de vitamina D e o cancro, doenças imunitárias, entre outras, têm proposto a necessidade de atualizar as doses diárias de vitamina D recomendadas. Anteriormente os valores recomendados de vitamina D baseavam-se na prevenção do raquitismo e da osteomalacia, atualmente, e com a descoberta das novas potencialidades desta vitamina, reconhece-se que os valores têm de ser aumentados (Holick, 2012; Ross *et al.*, 2011).

A principal fonte de vitamina D é através da exposição solar, mas esta exposição, caso os níveis de vitamina D tenham de ser aumentados, como citado anteriormente, provoca discordância entre diversos autores, pelo fato de uma exposição ao sol descontrolada e

muitas vezes sem qualquer tipo de proteção solar, poder desenvolver um cancro de pele. Vários autores sugerem que este aumento seja conseguido através da alimentação, fortificando os alimentos com vitamina D, e/ou suplementação (Albanes, 2015; Reichrath e Numberg, 2009).

1.1. Objetivos

Realizar uma revisão bibliográfica, atual, acerca da vitamina D e do papel que a vitamina D apresenta na prevenção de diversas doenças, analisando os diversos fatores que determinam essa associação, como a influência alimentar, a genética, a localização geográfica, entre outros.

1.2. Metodologia

Tendo em especial atenção o tempo imposto para o desenvolvimento desta revisão bibliográfica, assim como os objetivos delineados, efetuou-se durante o mês de Outubro de 2015 até ao mês de Outubro de 2016 uma vasta pesquisa de artigos científicos centralizados no tema proposto: “A vitamina D e o seu papel na prevenção de doenças”.

Foram utilizados vários motores de busca que contêm informação científica atual e fidedigna na área da saúde para realizar esta pesquisa, tais como, PubMed, Science Direct, b-on e o Google Académico. Na recolha de informação, nos motores de busca acima assinalados, foram utilizadas palavras-chave para efetuar esta pesquisa: *vitamin D; vitamin D in preventing diseases; vitamin D in autoimmune diseases; serum levels of vitamin D; diseases associated with vitamin D*. Livros sobre o a vitamina D também foram pesquisados.

Nesta pesquisa foram delineados alguns critérios para proceder à inclusão ou exclusão de artigos, tais como a data de publicação dos mesmos, tendo preferência em artigos científicos e estudos experimentais com data de publicação que abrange um período de

dez anos, utilizando preferencialmente os mais recentes. A pesquisa também foi limitada a artigos escritos em inglês, português e espanhol. Após esta pesquisa foi recolhida toda a informação e dados necessários para a escrita da tese.

2. 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 (Piro *et al.*, 2010).

As vitaminas são definidas como compostos de natureza orgânica, sendo estritamente necessárias para o crescimento e subsistência da saúde do Homem e de outras espécies animais, tendo estes que as consumir a nível da dieta alimentar (Ferreira, 2005). Neste contexto a vitamina D surge como exceção, sendo considerada pelos autores 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 mais adiante (Rubin, 2011).

Citando Rosenberg, *“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.”* (Ferreira, 2005, pp.173).

Segundo Pereira e Almeida (2013), o termo vitamina descreve uma sequência de micronutrientes essenciais que obedecem aos seguintes critérios:

- 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 um síndrome de deficiência específica conduzindo a diversas patologias.

Contudo, esta definição tem algumas limitações, podendo classificar-se as vitaminas quanto à sua solubilidade e de acordo com a sua função no organismo (Médart, 2007).

De acordo com a sua solubilidade, as vitaminas podem-se inserir em um de dois grupos distintos:

1. vitaminas solúveis em água (hidrossolúveis), fazendo parte deste grupo as vitaminas do complexo B, nomeadamente a tiamina (vitamina B₁), riboflavina (vitamina B₂), piridoxina (vitamina B₆), cobalamina (vitamina B₁₂), biotina (vitamina B₇), ácido fólico (vitamina B₉), niacina (vitamina B₃) e o ácido pantoténico (vitamina B₅) e o ácido ascórbico (vitamina C);
2. vitaminas solúveis em gorduras (lipossolúveis), fazendo parte deste grupo o retinol (vitamina A), o calciferol (vitamina D), o tocoferol (vitamina E) e a filoquinona (vitamina K) (Ferreira, 2005).

A absorção das vitaminas lipossolúveis é feita pelo intestino através da ação de sais biliares segregados pelo fígado e são transportadas pelo sistema linfático para as diferentes partes do corpo. Estas vitaminas podem acumular-se no organismo e alcançar níveis tóxicos. As vitaminas hidrossolúveis são absorvidas 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 (Médart, 2007).

Conforme o mesmo autor, Médart (2007), outra classificação pode ser feita através do 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).

Muitas são as doenças associadas à falta de vitaminas, como por exemplo, o escorbuto, a pelagra, o raquitismo e o beribéri (**Figura 1, Figura 2, Figura 3 e Figura 4**). Estas e outras doenças, ao longo dos tempos, têm sido erradicadas em diversos países graças ao gradual conhecimento científico em relação aos mecanismos de ação das diversas vitaminas assim como a possibilidade, através da suplementação e do consumo de alimentos ricos nas mesmas, conseguir-se reverter um quadro de insuficiência vitamínica (Roy, 2011).



Figura 1 - Escorbuto (Remédios Naturais Caseiros, 2016).



Figura 2 - Pelagra (Wikipédia, 2016).



Figura 3 - Raquitismo (Sanar, 2012).



Figura 4 - Beribéri (Qwhatis, 2014).

A falta de apetite, a perda de vitaminas por cozimento incorreto dos alimentos, as dietas de emagrecimento sem consentimento de um profissional, os problemas que o indivíduo possa ter na absorção e digestão dos alimentos, como por exemplo, secreções digestivas insuficientes, uso de medicação que interfira na absorção ideal das vitaminas, assim como pode sofrer de alguma patologia que interfira neste processo são as explicações mais encontradas para um quadro de hipovitaminose (Roy, 2011).

Segundo Roy (2011), são muitos os motivos que levam as pessoas a tomarem suplementos vitamínicos, o maior problema deste ato é a evidência de que na maioria das vezes é sem consentimento médico, levando a um consumo excessivo 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.

3. Vitamina D

3.1. Enquadramento Histórico

A vitamina D, que é a vitamina em foco neste trabalho, foi inicialmente intitulada de vitamina anti-raquítica pelo fato da sua administração, através de óleo de fígado de bacalhau, ter como ação terapêutica a cura do raquitismo em crianças. Esta doença foi descrita pela primeira vez na literatura médica por Whistler, como sendo uma doença óssea deformante e grave. Trousseau, em 1827, reconheceu que a cura para o raquitismo consistia na associação de óleos de peixe com a exposição solar, tendo sido realizados mais estudos no sentido de provar essa teoria, levando à descoberta da principal função da vitamina D nos seres humanos e em todos os vertebrados, consistindo no mantimento das concentrações séricas de cálcio de fósforo para o eficaz funcionamento dos processos celulares, da função neuromuscular e na boa calcificação dos ossos (Delvin, 2014; Ferreira, 2005; Holick, 2006).

Apenas em 1925 a vitamina D foi identificada, posteriormente, após vários estudos sobre a mesma, foram isoladas e identificadas as duas formas nutricionais desta vitamina, nomeadamente o colecalciferol (ou vitamina D₃) e o ergocalciferol (vitamina D₂) pelo grupo comandado pelo alemão Adolf Windaus, tendo esta descoberta ocasionado o prémio Nobel da Química em 1928 (Holick, 2006).

Contudo, desde há cerca de três décadas, os diversos estudos sobre a vitamina D ampliaram o seu horizonte, denotando-se atualmente que as funções da “vitamina do Sol” vão muito mais além da regulação do metabolismo ósseo (Martins, 2007).

3.2. Constituição química e derivados da vitamina D

Citando Pereira e Almeida, “*Quimicamente a vitamina D é um secoesteróide (esteroide onde ocorre a abertura dum anel com adição de dois átomos de hidrogénio em cada grupo terminal) e a sua terminologia segue as regras da IUPAC (Internacional Union*

of Pure and Applied Chemists) para a nomenclatura dos esteroides.” (Pereira e Almeida, 2013, pp.42).

Embora cerca de dez compostos terem a capacidade de expressar atividade de vitamina D, os mais importantes a nível prático e científico são o ergocalciferol (ou vitamina D₂) e o colecalciferol (ou vitamina D₃). Ambos são responsáveis na regulação da homeostase do cálcio e do fósforo. Por esta razão, a designação genérica “vitamina D” abrange tanto a vitamina D₂ ou a vitamina D₃ (Barral *et al.*, 2007).

A vitamina D₂ só pode ser obtida através da dieta, ao passo que a vitamina D₃ pode ser obtida tanto através da dieta como através da exposição solar (Alves *et al.*, 2013).

Caso seja obtida através da dieta já é ingerida na forma de colecalciferol, pronta a ser transformada na sua forma final ativa de vitamina D (calcitriol). Quando é adquirida através da pele, necessita de um precursor, o *7-dehidrocolesterol*, produzido tanto na derme como na epiderme (sendo a epiderme a sua maior fonte comparativamente à derme), capaz de ser transformado em pré-vitamina D e posteriormente em colecalciferol, semelhante ao ingerido na dieta (Premaor e Furlanetto, 2006).

A obtenção de vitamina D na dieta é apenas responsável por 20% das necessidades corporais, compreendendo esta a aquisição de vitamina D através dos alimentos, visto que a principal forma de obtenção de vitamina D é através da exposição solar, nomeadamente à radiação UVB (ultravioleta B), correspondente à faixa entre os 290 e os 315nm, isto é, endogenamente (Marques *et al.*, 2010).

A vitamina D₂ tem origem vegetal, sendo a forma mais utilizada sob o ponto de vista terapêutico, enquanto a vitamina D₃ tem origem animal e é a forma imprescindível sob o ponto de vista biológico e de nutrição (Ferreira, 2005). A vitamina D₂ é obtida da irradiação ultravioleta do ergosterol, sendo este a provitamina da vitamina D₂, podendo-

se encontrar em leveduras, fungos e cogumelos expostos à luz solar. De acordo com Ferreira, “*provitamina é toda a substância capaz de ser modificada (ativada) por exposição aos raios ultravioletas, adquirindo propriedades anti-raquíticas.*” (Ferreira, 2005, pp.258).

A vitamina D₃ é adquirida através da irradiação ultravioleta do precursor do colesterol, o *7-dehidrocolesterol*, sendo este a sua provitamina, que pode ser encontrada na pele dos animais ou no leite (Alves *et al.*, 2013; Ferreira, 2005).

O ergocalciferol e do colecalciferol por não possuírem por si só aptidão funcional, isto devido à sua estrutura química, têm necessariamente de ser modificados no organismo na forma ativa da vitamina D, isto é, em 1,25 dihidroxivitamina D ou calcitriol, como será explicado mais à frente (Alves *et al.*, 2013).

3.3. Síntese da vitamina D

Como referido anteriormente, tanto a vitamina D obtida através da dieta e/ou suplementação (forma exógena) ou através da exposição solar (forma endógena) são biologicamente inertes e têm de ser posteriormente transformadas no organismo, em calcitriol, para exercerem a sua funcionalidade (Alves *et al.*, 2013).

Quando exposto à UVB o precursor cutâneo da vitamina D, o *7-dehidrocolesterol*, sofre uma reação fotolítica, não enzimática, e origina a pré-vitamina D₃. A pré-vitamina D₃, num espaço temporal de 48horas, é sujeita a um rearranjo molecular originando a vitamina D₃ (ou colecalciferol). Esta vitamina liga-se posteriormente à proteína transportadora de vitamina D (DBP), que é uma α_1 -globulina, na corrente sanguínea, e é assim transportada para o fígado (Rubin, 2011; Feldman *et al.*, 2011). Para evitar uma produção elevada de vitamina D após longos períodos de exposição solar, a pré-vitamina D₃ pode sofrer um processo de isomerização originando metabólitos biologicamente inativos (Delvin, 2014; Marques *et al.*, 2010).

A vitamina D que provém da dieta alimentar e/ou suplementação ao ser ingerida sofre absorção no intestino delgado, é incorporada a quilomicrons e transportada para o fígado, sendo futuramente metabolizada de igual modo à vitamina D sintetizada na pele (Marques *et al.*, 2010).

No fígado o colecalciferol sofre a sua primeira hidroxilação, a nível do carbono 25 pela enzima 25-hidroxilase, e é convertido a 25-hidroxivitamina D [$25(\text{OH})\text{D}_3$], que representa a forma circulante predominante mas que é biologicamente inerte. Para se tornar na sua forma biológica ativa tem de sofrer uma segunda hidroxilação, no carbono 1 e 24, por ação da enzima 1-alfa-hidroxilase ($1\alpha\text{-OHase}$), esta ocorre no rim, mais propriamente no túbulo contornado proximal, gerando a 1,25 dihidroxivitamina D_3 [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] ou calcitriol (**Figura 5**) (Barral *et al.*, 2007; Marques *et al.*, 2010).

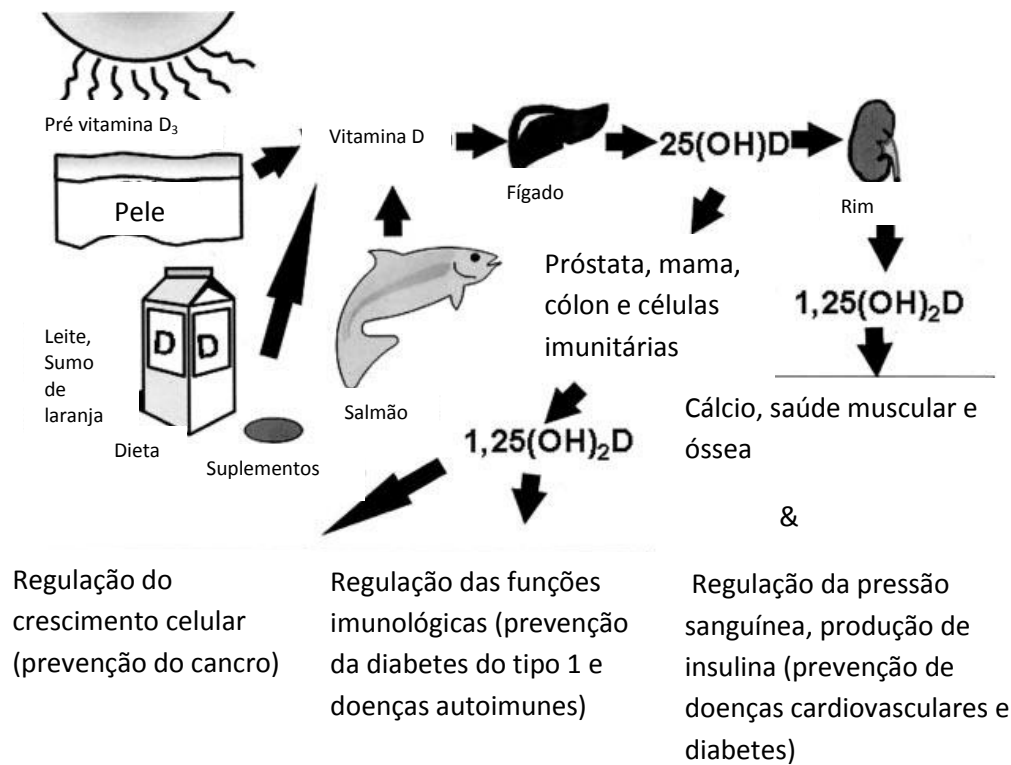


Figura 5 - Síntese renal e extrarrenal da vitamina D e as suas consequências biológicas (Fonte: Holick, 2004)

De acordo com Marques *et al.*, “Reconhece-se, atualmente, a existência da hidroxilação extrarrenal da vitamina D, originando a vitamina que agiria de maneira autócrina e parácrina, com funções de inibição da proliferação celular, promoção da diferenciação celular e regulação imunológica. A regulação da atividade da 1- α -hidroxilase (CYP27B1) renal é dependente da ingestão de cálcio e fosfato, dos níveis circulantes dos metabólitos da 1,25(OH) $_2$ D $_3$ e do paratormônio (PTH). Por outro lado, a regulação da hidroxilase extrarrenal é determinada por fatores locais, como a produção de citocinas e fatores de crescimento, e pelos níveis de 25(OH)D, tornando esta via mais sensível à deficiência de vitamina D.” (Marques *et al.*, 2010, pp.68).

As funções “clássicas” da 1,25(OH) $_2$ D $_3$ consistem em despertar a absorção de cálcio e de fosfato no intestino e mobilizar o cálcio do osso, na presença da hormona da paratiroide (PTH). Além disso, aumenta a reabsorção de cálcio nos túbulos renais e favorece a maturação dos osteoclastos, bem como estimula a sua atividade. (Ferreira, 2005).

A vitamina D funcional é transportada para as células alvo, onde vai intervir na regulação da transcrição do ADN em ARN mensageiro, através da sua ligação a recetores específicos, o RVD (recetor da vitamina D). Estes existem em vários tecidos corporais, como por exemplo, no epitélio do intestino delgado, nos rins, nas células hematopoiéticas, entre outros. Recentemente, têm sido demonstradas outras atividades da vitamina D para além das calcémicas, mediadas pelo RVD, nomeadamente a nível da diferenciação e proliferação celular, a nível da imunomodulação, visto que este recetor está presente na maioria das células imunológicas (monócitos, macrófagos, linfócitos B e T, células NK, entre outras) (Barral *et al.*, 2007; Marques *et al.*, 2010).

Nas últimas décadas foi atribuído à vitamina D um importante papel em diversas patologias e processos fisiopatológicos, tais como na *diabetes mellitus* insulino-dependente, em diversas doenças autoimunes, em doenças neurodegenerativas, em vários tipos de cancro (próstata, cólon, mama, etc.), entre outros (Grant e Tangpricha, 2012).

3.4. Necessidades diárias de vitamina D

Nos Estados Unidos foram realizados estudos que concluíram que cerca de $\frac{3}{4}$ 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 (Lichtenstein et al., 2013). 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). Estima-se que mais de um bilião de pessoas no mundo apresentam hipovitaminose D, acarretando graves problemas para a saúde pública (Lichtenstein *et al.*, 2013). Citando Bandeira *et al.*, “ *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.*” (Bandeira et al., 2006, pp.640). A clara associação entre o défice de vitamina D e várias patologias associadas sugerem a necessidade de atualizar as recomendações das doses diárias para esta vitamina (Ross *et al.*, 2011).

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 I** apresentam-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.

Tabela I- Doses diárias recomendadas e quantidade máxima diária de vitamina D, em UI (unidade internacional) (Fonte: Adaptado de Ross *et al.*, 2011)

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. 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 (Barral *et al.*, 2007; Ozkan *et al.*, 2012).

No caso de níveis séricos demasiado elevados, a vitamina D como é lipossolúvel pode ser acumulada pelos adipócitos, ficando dificultada a sua eliminação e provocando toxicidade. Esta toxicidade manifesta-se em torno de um desequilíbrio de eletrólitos, maioritariamente do cálcio (implicando um aumento na absorção deste, conseqüentemente o seu aumento na circulação sanguínea – hipercalcemia). Ficam comprometidos o sistema gastrointestinal, cardiovascular, renal e o sistema nervoso central, sendo as reclamações mais comuns a perda de apetite, vômitos, sede e prisão de

ventre. Em casos de hipercalcemia acentuada, isto é, com valores séricos superiores a 14mg/dL, pode resultar em falência renal ou paragem cardíaca desencadeadas pela calcificação de diversos tecidos corporais (Barral *et al.*, 2007; Ozkan *et al.*, 2012).

A exposição solar não é referida, na bibliografia consultada, como sendo potenciadora da toxicidade de vitamina D (devido ao mecanismo que a pré-vitamina D₃ possui em sofrer isomerizações originando produtos inertes aquando exposição solar excessiva), assim como as fontes alimentares. Esta toxicidade está aliada ao consumo de suplementos vitamínico que contêm a vitamina D sem orientação médica (Kumar *et al.*, 2013; Premaor e Furlanetto, 2006).

3.5. Níveis séricos de vitamina D e fatores que os afetam

Apesar da forma biologicamente ativa da vitamina D ser o calcitriol, os níveis séricos desta hormona, isto é, a quantidade presente na corrente sanguínea, é avaliada e quantificada através da concentração da sua principal forma circulante, a 25(OH)D₃ pelas seguintes razões:

- O tempo de semi-vida do calcitriol é curto, de 4 a 6 horas, em comparação ao tempo de semi-vida da 25(OH)D₃ que é de 2 a 3 semanas;
- A concentração do calcitriol é aproximadamente 1000 vezes menor do que a da 25(OH)D₃;
- A concentração da forma ativa da vitamina D pode manter-se dentro dos níveis normais mesmo em caso de deficiência desta vitamina, uma vez que a hipocalcemia decorrente da hipovitaminose D estimula a síntese de PTH, o que por sua vez, estimula o rim a produzir mais 1,25 (OH)₂D₃ elevando a reabsorção renal e óssea de cálcio, conduzindo a uma interpretação errada dos valores (Alves *et al.*, 2013; Castro, 2011; Marques *et al.*, 2010).

Embora não haja consenso sobre a concentração sérica ideal de vitamina D, a maioria dos especialistas é a favor de que a concentração desta vitamina deve-se manter numa faixa que não leve ao aumento dos níveis de PTH (Marques *et al.*, 2010).

Em 2005, Grant e Holick, propuseram que é considerada deficiência em vitamina D valores abaixo dos 50nmol/L e que as concentrações entre os 50 e os 80nmol/L indicariam um quadro de insuficiência da mesma, como se pode observar na **Tabela II**.

Tabela II - Indicadores de saúde para vários níveis séricos de 25(OH)D (Fonte: Adaptado de Grant e Holick, 2005).

25(OH)D (nmol/L)	Indicador de saúde
Menor do que 50	Deficiência
Entre 50 a 80	Insuficiência
Entre 80 a 250	Suficiência
Entre 135 a 225	Normal em países ensolarados
Maior do que 250	Excesso
Maior do que 325	Intoxicação

Em abril de 2008, a Direção Geral de Saúde (DGS) publicou uma Circular Informativa onde aconselhava o uso de 700-800 UI/dia a pessoas com idade superior aos 65 anos e com osteoporose. *The Food and Nutrition Board of the Nacional Academy os Sciences of USA* considerou que a dose tóxica de vitamina D é acima das 2000 UI/dia, apesar dos resultados obtidos no estudo de uma população saudável após o uso continuado de vitamina D₃ em doses ate 10000 UI/dia não ter demonstrado toxicidade (Alves *et al.*, 2013).

Em 2011 foi sugerido, sob orientações da *Endocrine Society*, que apenas indivíduos em risco de défice de vitamina D, e não a população em geral, devem realizar rastreios, empregando um método analítico fiável para a medição da 25(OH)D sérica circulante. Outra orientação da *Endocrine Society* foi que qualquer isoforma de vitamina D, isto é, tanto a vitamina D₃ como a vitamina D₂, podem ser usadas para prevenção e tratamento, sugerindo então que adultos com défice desta vitamina sejam tratados com 50000 UI/semana, durante oito semanas, atingindo assim o nível sérico de 25(OH)D desejável,

seguindo-se de uma terapia de manutenção com 1500 a 2000 UI/dia. Estes valores variam consoante a idade e peso do indivíduo, assim como, com a medicação habitual do mesmo e as patologias que apresente (Alves *et al.*, 2013). Estes e outros estudos vieram contradizer os valores estipulados pelo *Institute of Medicine* (IOM) que sugeriam 600UI/dia para adultos e crianças (Grant e Tangpricha, 2012). Segundo Holick (2012), dado o elevado potencial da vitamina D na prevenção e tratamento de determinadas doenças, para além da regulação do metabolismo fosfocálcico já há muito conhecido, os valores diários recomendados pelo IOM deverão ser ajustados às atuais competências desta vitamina, encontrando-se inadequados em alguns casos.

Os níveis séricos recomendados de vitamina D podem ser alcançados através da alimentação (apenas 100-200 UI/dia), através da suplementação e/ou através da exposição à luz solar, bem como através da radiação ultravioleta artificial. A radiação solar continua a ser a forma mais eficaz para a formação de vitamina D no organismo (Alves *et al.*, 2013; Barral *et al.*, 2007).

Em 2001, foi observado por Holick que para a pele conseguir sintetizar 1000 UI de colecalciferol é indispensável expor 25% do corpo durante um quarto de tempo capaz de ocasionar uma lesão eritematosa mínima (entende-se por este termo a quantidade de energia essencial para produzir o primeiro eritema solar, dependendo do grau de pigmentação da pele em questão). Esta sugestão não foi muito apreciada pois tem de se ter em conta a influência da localização geográfica e que a intensidade da reação fotolítica sobre o *7-dehidrocolesterol* varia de indivíduo para indivíduo (Castro, 2011).

Preamor e Furlanetto (2006) concordam que há vários agentes que podem suscitar um quadro de hipovitaminose D, devido principalmente à pouca exposição solar ou devido a determinadas doenças, como se pode analisar na **Figura 6**.

Pouca exposição à luz solar	Capacidade de sintetizar vitamina D pela pele diminuída	Doenças que alteram o metabolismo da vitamina D
<ul style="list-style-type: none">• Uso excessivo de roupa• Países com elevada latitude• Pouca penetração da luz solar durante o inverno• Uso de protetor solar• Confinamento sem locais sem luz solar	<ul style="list-style-type: none">• Envelhecimento• Fototipo• Raça Amarela	<ul style="list-style-type: none">• Fibrose cística• Doenças do trato gastrointestinal• Doenças hematológicas• Doenças renais• Insuficiência cardíaca• Imobilização

Figura 6 - Fatores de risco para hipovitaminose D (Adaptado de Preamor e Furlanetto, 2006).

No contexto da ausência de exposição solar sem a principal causa de hipovitaminose D, refere-se o estudo:

- Realizado na Turquia, em que três grupos de mulheres sãs, mas com vestuário diferente, foram submetidos à exposição de luz solar, sendo posteriormente medidos e comparados os níveis séricos de vitamina D de cada grupo. Os resultados encontram-se referidos no gráfico da **Figura 7**, sendo evidente a correspondência proporcional entre a exposição solar e a concentração de vitamina D no organismo (Preamor e Furlanetto, 2006).

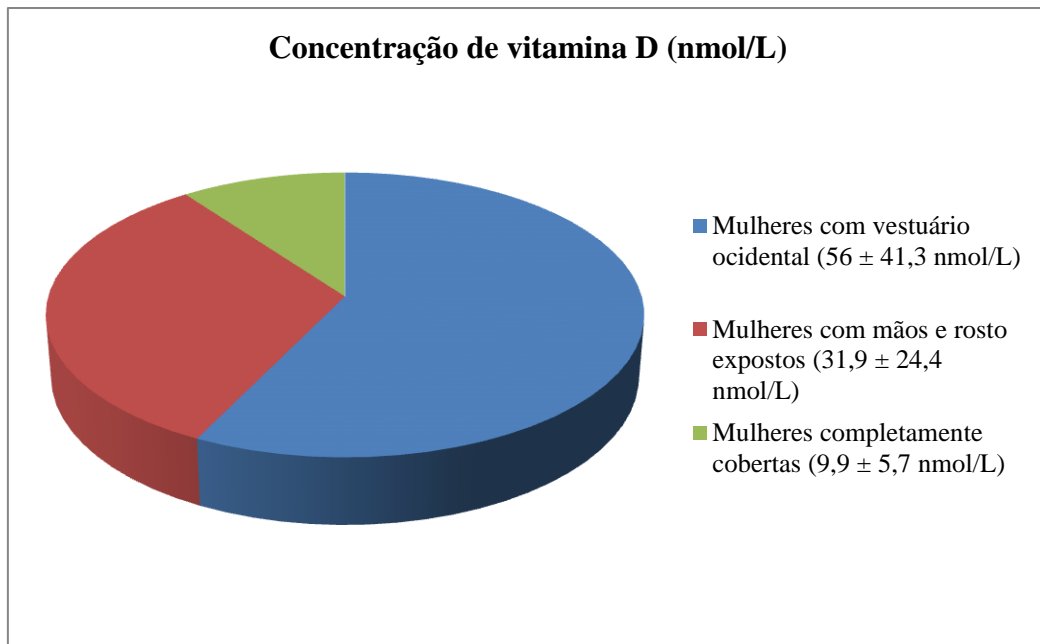


Figura 7 - Relação entre a exposição solar e a concentração de vitamina D na corrente sanguínea (Adaptado de Premaor e Furlanetto, 2006).

Viver numa região com elevada exposição solar nem sempre é garantia de manter os níveis séricos de vitamina D dentro dos valores normais, pois outros fatores também influenciam, como a cor de pele e os hábitos culturais. Foi realizado um estudo em Israel, que comprovou que árabes com pele mais escura e com o hábito de usar roupas mais espessas expressam níveis séricos de vitamina D inferiores ($17,6 \pm 9$ ng/mL) quando comparados com um grupo de árabes com costumes mais ocidentalizados e de pele mais clara ($31,4 \pm 12$ ng/mL) (Oren *et al.*, 2010).

A quantidade de melanina presente em cada indivíduo também é um fator limitante, indivíduos negros comparados aos caucasianos apresentam menores reservas de 25(OH)D, explicando-se pelo fato da melanina funcionar como uma filtro natural da pele, podendo reduzir a capacidade que a pele apresenta em sintetizar o colecalciferol. Apesar de ambas as etnias terem igual aptidão de síntese desta vitamina, a população negra necessita de mais tempo ao sol para a realizar (Castro, 2011).

Outro fator importante é o envelhecimento da pele, apresentando uma derme e epiderme mais fina, conseqüentemente reduz a capacidade de transformar o *7-dehidrocolesterol* em colecalciferol, sendo esta uma das justificações para os idosos exibirem níveis séricos de vitamina D baixos. Outra explicação para esta ocorrência é que a maioria das pessoas idosas, principalmente os institucionalizados, como têm pouca mobilidade, passam pouco tempo ao ar livre (Castro, 2011; Premaor e Furlanetto, 2006). Num hospital em Boston, foi efetuado um estudo em que participaram 290 pacientes internados e foi-lhes estimada a prevalência de hipovitaminose D, o resultado expôs que 57% dos pacientes tinham níveis séricos desta vitamina inferiores a 37 nmol/L e 22% tinham menos de 20nmol/L. É importante referir que todos os estudos descritos anteriormente foram realizados sem haver alteração dos hábitos alimentares, para desta forma não induzir em resultados desacertados (Premaor e Furlanetto, 2006).

Vários autores confirmam que a exposição ao sol é o suficiente para manter os níveis de vitamina D dentro dos parâmetros normais na corrente sanguínea, o problema é que nem todos os países beneficiam de uma localização geográfica favorável, visto que os países com elevada latitude reportam um número maior de casos de carência em vitamina D, devido ao reduzido albedo solar, sendo, nestes casos, a alimentação rica em vitamina D e a suplementação a opção ideal. Mesmo em países com exposição solar privilegiada, no Inverno verifica-se um aumento dos casos de risco de hipovitaminose D, devido à menor quantidade de raios UVB que atingem a crosta terrestre. (Bandeira, 2006; Castro, 2011; Premaor e Furlanetto, 2006).

No verão uma exposição solar diária de quinze minutos ou mais é o suficiente para obter a síntese de vitamina D necessária ao organismo. Alguns autores relatam que outra forma de obtenção de vitamina D é através da exposição artificial aos raios UV, no recurso ao solário (Zeeb e Greinert, 2010).

Segundo Zeeb e Greinert (2010), apesar da exposição à luz artificial ser uma forma eficaz de biossíntese de vitamina D, não é recomendada devido ao risco acrescido de cancro provocado pela mesma. Estes autores afirmam que a exposição à luz solar

natural também é um fator de risco para este tipo de cancro, principalmente quando as pessoas, no verão, usufruem do sol nas horas críticas do dia, entre as 11h e as 17h, bem como no tempo de exposição.

Muitos são os estudos que correlacionam o efeito benéfico da vitamina D na prevenção de vários tipos de cancro mas, apesar desses dados, também é reconhecido o papel maléfico que a exposição solar sem proteção provoca. É recomendado o uso de protetor solar com bloqueadores UVB e várias aplicações durante o dia. O protetor solar, com o valor de fator de proteção de 30, pode reduzir até 95% a produção de vitamina D. Torna-se importante salientar que mesmo considerando que aproximadamente 90% da síntese de vitamina D é feita através da exposição ao sol, ainda não existem provas suficientes para garantir que a exposição necessária para a síntese desta vitamina, sem proteção, não constitui um elevado risco para o cancro de pele, por esta razão não é aconselhada como fonte de obtenção (Zeeb e Greinert, 2010).

De acordo com Reichrath e Numberg (2009) vários estudos continuarão a ser concretizados com o objetivo de avaliar o tempo necessário de exposição, que cada país requer, para obtenção dos valores recomendados de vitamina D, sem aumentar a prevalência de cancro de pele. Sendo que se aumentar o número de casos de cancro de pele, a vitamina D, se for benéfica para a profilaxia de outros tipos de cancro como tem sido estudada até então, pode ser obtida através da dieta e/ou suplementação, não colocando em risco a saúde do indivíduo (Albanes, 2015; Reichrath e Numberg, 2009).

3.6. Fontes de vitamina D

Como mencionado anteriormente a vitamina D provém de três formas distintas (Zaidi, 2009):

1. através da exposição aos raios UVB,
2. através da alimentação e/ou
3. através da suplementação.

1. A vitamina D é conhecida como a vitamina do Sol, a maior parte da síntese desta vitamina é feita na pele através dos raios UVB. É, no entanto prejudicial aquando uma exacerbada exposição solar e sem proteção, encaminhado ao envelhecimento cutâneo precoce e ao aumento da probabilidade de cancro de pele, concluindo-se que esta exposição tem de ser bastante consciente e racional (Zaidi, 2009).

Segundo Rolfes et al. (2009), uma exposição solar entre duas a três vezes por semana, durante mais ou menos quinze minutos, sem uso de protetor solar em peles brancas e durante mais tempo em indivíduos de pele escura é o necessário para manter os níveis séricos de vitamina D normalizados. Neste contexto é de referir que outros fatores influenciam a absorção a nível da pele, como por exemplo, a estação do ano, a latitude, condições ambientais, estilo de vida, entre outros.

A Organização Mundial de Saúde recomenda 30 minutos de exposição solar da face e braços por dia, durante o verão, enquanto a Direção Geral da Saúde (DGS) menciona que 5 a 30 minutos de exposição solar dos braços e pernas, entre as 10 horas e as 15 horas, duas vezes por semana, na primavera e verão, conseguirá ser satisfatória (Dias, 2015).

2. Aquando um aporte baixo em vitamina D pode recorrer-se a alimentos ricos tanto em colecalciferol como em ergocalciferol, a fim de aumentar os seus níveis. Poucas são as fontes alimentares existentes, e a quantidade de vitamina D ingerida é insuficiente para manter os níveis desta vitamina estáveis. Como mencionado, os alimentos ricos em vitamina D são muito limitados e temos como exemplos, o óleo de fígado de bacalhau e de atum (sendo estes os alimentos mais ricos), a gema do ovo, cogumelos *skitake* secos ao sol e peixes gordos, nomeadamente, o salmão e a cavala (Alves et al., 2013; Ferreira, 2005; Lugg, Howells e Thickelt, 2015; Premaor e Furlanetto, 2006).

Esta escassez motivou a serem criados alimentos fortificados em vitamina D a fim de aumentar a quantidade ingerida, como por exemplo, o leite, o queijo, cereais de pequeno

almoço, entre outros, recomendados em vários países (Alves et al., 2013; Ferreira, 2005; Lugg, Howells e Thickett, 2015; Premaor e Furlanetto, 2006).

3. Pela mesma razão, também foram criados suplementos vitamínicos à base de vitamina D, nas formas farmacêuticas de soluções, comprimidos sólidos e efervescentes e injeções intravenosas. Como descrito anteriormente, os suplementos vitamínicos tem de ser tomados com consentimento médico, pois o tratamento tem de se enquadrar nas necessidades do indivíduo e no tempo necessário, visto que doses elevadas pode encaminhar para um quadro de toxicidade, acarretando problemas de saúde graves (Alves et al., 2013; Ferreira, 2005; Lugg, Howells e Thickett, 2015; Premaor e Furlanetto, 2006).

Na **Figura 8** apresentam-se alguns alimentos que contêm vitamina D e a sua quantidade correspondente, expressa em UI.

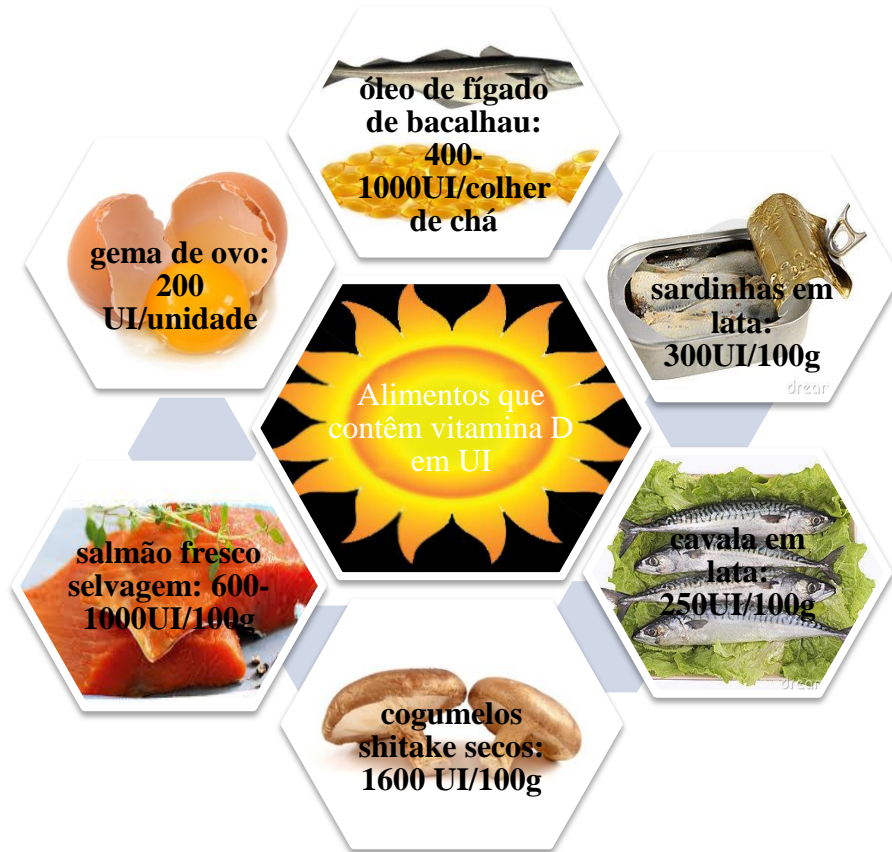


Figura 8 - Proporções da vitamina D em determinados alimentos (Adaptado de Lichtenstein *et al.*, 2013)

4. A vitamina D na prevenção de doenças

Como tem sido referido ao longo deste trabalho, recentemente foram descobertas ações da vitamina D para além do seu contributo na regulação da homeostasia mineral óssea (Dantas, Duarte e Marques, 2009).

A presença de recetores de vitamina D (no cérebro, próstata, mamas, pele, coração, nas células imunológicas, entre outras) e de enzimas que metabolizam esta vitamina, em vários tipos de células propõe a sua intervenção noutros processos fisiológicos. A hidroxilação renal da vitamina D, para se formar na sua forma biologicamente ativa, é reconhecida desde há muito tempo mas, ultimamente, foi constatada a existência de hidroxilações extrarrenais. Essas células têm o poder de converter a forma inerte da vitamina D [25(OH)D] na sua forma ativa [1,25(OH)₂D] – de forma autócrina e parácrina. A regulação da enzima 1 α -hidroxilase do rim depende da ingestão de cálcio e de fósforo, da quantidade de vitamina D ativa circulante e da PTH, ao passo que a regulação da enzima 1 α -OHase extrarrenal é dependente de fatores locais, nomeadamente da produção de citocinas e fatores de crescimento, e também pelos níveis da forma inativa da vitamina D, sendo esta via mais sensível à hipovitaminose D (Dantas, Duarte e Marques, 2009).

Várias são as doenças associadas à insuficiência/deficiência em vitamina D e o papel que esta vitamina apresenta na prevenção das mesmas, nomeadamente doenças autoimunes: o lúpus eritematoso sistémico (LES), a artrite reumatoide (AR), a *Diabetes mellitus* do tipo 1 (DM1), a esclerose múltipla (EM) e a doença inflamatória intestinal (DII). Esta deficiência também tem estado relacionada com inúmeras doenças, inclusive vários tipos de cancro (cólon, próstata, mama, entre outros), osteoporose, doenças cardiovasculares e doenças neurodegenerativas. (Holick, 2004; Grant e Tangpricha, 2012). Neste trabalho serão detalhadas algumas destas patologias verificando o papel preventivo que a vitamina D exerce sobre elas.

4.1. A vitamina D na prevenção das doenças autoimunes

As doenças autoimunes são apresentadas pela perda de homeostase imunitária, tendo como consequência o estrago de tecidos/órgãos por células do sistema imunitário auto-reativas. Estas doenças são compostas por uma interação entre fatores, tais como, ambientais, hormonais e predisposição genética, isto é, fatores endógenos e exógenos (Levin *et al.*, 2013).

A vitamina D apresenta diversas ações, participando tanto no sistema imunitário inato como no adquirido, sendo a relação entre a hipovitaminose D e o predomínio em determinadas doenças autoimunes sujeita a um progressivo número de estudos. O sistema imunitário inato é compreendido com a primeira linha de defesa e o sistema imunitário adquirido é composto por células altamente especializadas na prevenção do crescimento e eliminação de células patogénicas e gera a memória imunológica (Delvin, 2014).

A vitamina D interage com o sistema imunológico devido à sua ação na regulação e diferenciação de células, como por exemplo, linfócitos, estimulação das células *natural killer* (NK) e incute a diferenciação de monócitos em macrófagos, amplificando os seus efeitos antimicrobianos (o complexo calcitriol, RVD e recetor retinoide X ativa a transcrição de péptidos antimicrobianos: a β 2-defensina e a catelicidina, aumentando a atividade antimicrobiana contra agentes patogénicos como *Pseudomonas aeruginosa* e *Mycobacterium tuberculosis*), assim como intervém na formação de citocinas *in vivo* e *in vitro*. Assim sendo, são observados alguns efeitos imunomoduladores, como por exemplo, decréscimo da produção de IL-2, assim como da produção do INF- γ e do TNF e os linfócitos B impedem a secreção e produção de auto-anticorpos (Bancil e Poullis, 2015; Levin *et al.*, 2013; Marques *et al.*, 2010; Mouli e Ananthakrishnan, 2014; Reich, 2014).

Citando Marques *et al.*, “Entre as principais funções da vitamina D no sistema imunológico podemos destacar: regulação da diferenciação e ativação de linfócitos

CD4⁺; aumento do número e função das células T reguladoras (Treg); inibição in vitro da diferenciação de monócitos em células dendríticas; diminuição da produção das citocinas interferão- γ , IL-2 e TNF- α , a partir de células Th1 e estímulo da função das células Th2 helper; inibição da produção de IL-7 a partir das células Th17 e estimulação de células T NK in vivo e in vitro” (Marques et al., 2010, pp. 69).

Pacientes que têm uma doença autoimune possuem um risco acrescido em apresentar deficiência em vitamina D pelo fato de exibirem menor capacidade física, efeito da própria doença, a fotossensibilidade característica da doença impedem-nos de usufruírem da exposição solar, assim como lhes é recomendado o uso de protetor solar, fatores nutricionais, maior frequência de polimorfismos nos genes do RVD, e por fim, devido à medicação usada no tratamento (Dantas, Duarte e Marques, 2009; Fragoso *et al.*, 2012).

4.1.1. Diabetes mellitus do tipo 1

A *Diabetes mellitus* do tipo 1 (DM1) é compreendida por uma destruição autoimune das células β do pâncreas, tendo estas como função a produção de insulina. Vários autores certificam que fatores ambientais, para além dos genéticos, podem ter um importante papel no seu desenvolvimento. Aquando os diagnósticos de DM1 foram verificados, em muitos casos, um défice de vitamina D e como existe variação geográfica na incidência desta doença, a existência de uma relação entre a vitamina D e a prevalência da *Diabetes mellitus* do tipo 1 foi proposta (Delvin *et al.*, 2014, Harinarayan, 2014).

Segundo Holick (2004), encontram-se nos linfócitos B e T ativadas, assim como nos macrófagos recetores da vitamina D. Foram efetuados estudos em ratos propensos a doenças como a AR, DM1 e EM e quando, no início da sua vida, lhes foi administrada 1,25(OH)₂D₃ estas doenças foram prevenidas com sucesso. O mesmo autor refere ainda que foi efetuado outro estudo em ratos diabéticos não obesos, que normalmente desenvolviam a *diabetes mellitus* do tipo 1, e quando, durante as suas vidas, lhes foi administrada 1,25(OH)₂D₃ o risco de desenvolver esta doença reduziu 80%. Estudos num grupo idêntico, administrando um análogo de 1,25(OH)₂D numa fase prematura,

reduziu o número de células T efectoras, induziu células Treg e diminuiu a produção de citocinas pelas células dos ilhéus pancreáticos, traduzindo-se na restrição da incidência de DM1 (Griz *et al.*, 2014).

Em crianças, um estudo efetuado por Hypponen *et al.* (2001), observou que a partir do seu primeiro ano de vida, recebendo 2000UI/dia de vitamina D, diminuíram em 80% o risco de contrair DM1 (Holick, 2004).

Num estudo realizado em 2012, 38 pacientes com DM1 em fase inicial, durante 18 meses participaram num ensaio clínico randomizado, duplo-cego e placebo controlado onde se verificou que a administração de 2000UI/d de colecalciferol conduziu ao aumento de células Treg e diminui a perda de função das células β do pâncreas, detendo um efeito imunológico protetor (Delvin *et al.*, 2014).

Novos estudos inspiraram que polimorfismos do gene RVD podem proporcionar proteção genética para a DM1 e que polimorfismos do gene CYP27B1 influenciam a susceptibilidade para esta doença (Hewison, 2012).

Vários estudos verificam que a suplementação com vitamina D parece diminuir o risco de DM1, ao participar como imunomodulador, quando administrada numa fase precoce, pois após o estabelecimento da doença não induz benefício. No entanto, são precisos mais estudos para compreender a verdadeira função da vitamina D nesta patologia (Delvin *et al.*, 2014; Levin *et al.*, 2013; Millen *et al.*, 2016).

4.1.2. Lúpus Eritematoso Sistémico

O lúpus eritematoso sistémico (LES) é uma doença inflamatória crónica de natureza autoimune, em que a sua causa não é conhecida, sendo caracterizada pela presença de

inúmeros auto-anticorpos. É determinada por fatores hormonais, ambientais, genéticos e imunológicos. Incide maioritariamente em mulheres jovens, em idade fértil, numa proporção de nove a dez mulheres por homem. Os doentes com LES apresentam frequentemente níveis séricos de vitamina D diminuídos (Borba *et al.*, 2008).

Os doentes com LES apresentam maior défice de vitamina D devido a vários fatores, como, a sua fotossensibilidade característica e a recomendação para o uso de protetor solar, que impedem a penetração dos raios UVB, reduzindo consequentemente a produção endógena desta vitamina, assim como devido aos fármacos usados, como a hidroxicloroquina e os corticoesteróides, que aparentam interferir no metabolismo da vitamina D. O comprometimento renal presente na nefrite lúpica pode condicionar a fase de hidroxilação da 25(OH)₂D (Fragoso *et al.*, 2012; Marques *et al.*, 2010).

Num estudo experimental com ratos, a suplementação destes com vitamina D inibiu o aparecimento de lesões dermatológicas, verificou-se diminuição da proteinúria e aumento do tempo médio de vida. Mas em relação à proteinúria o mesmo resultado não foi observado, noutro estudo, liderado por Lemire *et al.*, em 1992 (Dantas, Duarte e Marques, 2009).

Vários investigadores têm documentado que há uma maior incidência de LES em indivíduos de raça negra, acreditando-se que esta observação não seja só devido a fatores genéticos da raça, mas também, pela maior quantidade de melanina (protetor natural da pele) presente nestes indivíduos, e como consequência, pela menor percentagem de conversão cutânea de vitamina D (Marques *et al.*, 2010).

Ao ser verificado que existem níveis séricos de vitamina D baixos em indivíduos com LES, foram efetuados estudos onde doentes com este tipo de doença foram submetidos a uma suplementação com vitamina D, tendo como resultado o aumento dos níveis séricos. Estes resultados sugeriram o efeito benéfico da vitamina D, mas, não se verificou nenhum efeito na atividade do LES, avaliadas através do SLEDAI (Systemic

Lupus Erythematosus Disease Activity Index) e do ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement) (Levin *et al.*, 2013; Marques *et al.*, 2010).

Também têm sido realizados estudos sobre qual a influência que os polimorfismos do gene do RVD apresentam no LES. Uma meta-análise que abrangeu sete estudos sobre quatro polimorfismos (FokI, BsmI, ApaI e TagI) concluiu que o alelo B do polimorfismo BsmI apresenta-se como um fator de risco para surgir o LES na população geral e o genótipo FF do polimorfismo FokI também o é mas em asiáticos (Mao e Huang, 2014).

Após pesquisa científica efetuada conclui-se que há evidências da influência da vitamina D no lúpus eritematoso sistémico, mas outros estudos terão de ser efetuados para comprovar se a vitamina D participa na prevenção e tratamento desta doença (Dantas, Duarte e Marques, 2009).

4.1.3. Artrite Reumatóide

A artrite reumatóide (AR) é uma doença inflamatória crónica e sistémica, que afeta principalmente as articulações, os linfócitos B e T estão envolvidos na patogénese desta doença, sendo classificada como uma doença autoimune (Athanassiou *et al.*, 2012).

Nos últimos anos têm sido feitos estudos que revelaram que um elevado número de doentes com AR têm níveis séricos de vitamina D deficitários. Foi detetada a presença de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ no líquido sinovial de doentes com AR, assim como, o recetor de vitamina D em macrófagos, condrócitos e sinoviócitos nas articulações dos mesmos (Dantas, Duarte e Marques, 2009).

Um estudo realizado em ratos que foram imunizados com colagénio do tipo II (este induz o aparecimento de artrite) concluiu que ao serem suplementados com vitamina D

foi prevenida a doença. Outro estudo, com a participação de 29368 mulheres demonstrou que estas ao ingerirem regularmente vitamina D diminuiram o risco de desenvolvimento de AR (Dantas, Duarte e Marques, 2009).

Uma meta-análise que inclui três estudos, com o número total de 215757 participantes, divulgou que o grupo que tinha elevados níveis séricos de vitamina D tinham um risco menor em 24,2% de desenvolver AR, comparativamente ao grupo que tinha insuficientes quantidades da vitamina no sangue, levando ao desfecho que há uma associação significativa entre o consumo de vitamina D e a incidência de AR (Song, Bae e Lee, 2012).

Os polimorfismos dos recetores da vitamina D parecem influenciar o efeito imunomodulador da vitamina D nas doenças autoimunes, tendo sido alvo de constantes estudos como potenciais intervenientes na origem da AR e de outras doenças (Dantas, Duarte, Marques, 2009).

A maior parte dos estudos feitos até à data apontam para os efeitos benéficos que a suplementação com vitamina D acarreta na prevenção do desenvolvimento de doenças autoimunes, assim como na diminuição da gravidade da doença, apesar dos estudos feitos em humanos serem poucos e não controlados (Marques *et al.*, 2010).

4.2. A vitamina D na prevenção do cancro

A vitamina D tem a capacidade de efetuar as suas funções na célula tanto de uma forma direta como indireta. Diretamente através da regulação da transcrição e indiretamente afetando a regulação genómica das vias de sinalização celular (Ness, Miller e LI, 2015).

A vitamina D tem provado, em vários ensaios pré-clínicos, os seus efeitos anti-proliferativos em vários tipos de tumores, visto que esta vitamina regula a proliferação celular, através de vários mecanismos, principalmente exercendo o seu efeito no ciclo celular (inibindo a passagem da fase G1 à fase S), na apoptose e na diferenciação

celular. A inibição da angiogenese também tem sido relatada como função desta vitamina. Níveis baixos de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ estariam no culminar da desregulação destes mecanismos, provocando proliferação celular e inibindo a apoptose (Pardo, Boland e Boland, 2012; Teleni *et al.*, 2013).

Segundo Chakraborti (2011), a profilaxia através do consumo de vitaminas e seus derivados e a alteração do estilo de vida pode reduzir o desenvolvimento de vários tipos de cancro, sendo o calcitriol (forma ativa da vitamina D) um desses casos, principalmente a nível do cancro da próstata, cólon e mama, visto que esta vitamina pode ser sintetizada nesses tecidos, a partir da enzima 1α -hidroxilase. Esta autora confirma que tem sido explícito o papel que a vitamina D representa, não só na regulação do metabolismo do cálcio, mas também na regulação da proliferação e diferenciação celular, no envolvimento de funções imunitárias e na segregação de insulina e renina. Também é referido por esta autora que a vitamina D apresenta propriedades anti cancerígenas, através da inibição da angiogenese, que ao retirar às células cancerígenas nutrientes e oxigénio regride o crescimento do tumor. Foram publicados estudos epidemiológicos, efetuados por esta autora entre 1970-2007, apoiando a hipótese de que há uma relação inversa entre a exposição solar/níveis séricos de vitamina D no sangue e o risco de desenvolvimento de cancro, principalmente de cancro da próstata, mama e colo rectal.

Um estudo clínico randomizado, realizado no Reino Unido, consistiu em administrar a homens e mulheres 100.000UI/d de vitamina D_3 , a cada quatro meses durante um período de cinco anos. Não foi observada nenhuma diminuição na incidência de cancro colo rectal ou na mortalidade provocada por este tipo de cancro (Jacobs *et al.*, 2016)

Segundo Alves *et al.* (2013), foi efetuada uma análise a dois estudos, com a participação total de 880 casos de cancro da mama e 880 casos controlo, em que o resultado confirmou que as mulheres com níveis séricos de vitamina D no sangue na volta dos 52 ng/ml apresentaram um risco 50% inferior de desenvolver cancro da mama comparativamente às mulheres que tinham deficiência em vitamina D (com valores

inferiores a 13 ng/mL). Segundo esta autora, num ensaio de quatro anos de duração, onde foram avaliadas 1085 mulheres saudáveis, administrando-lhes cálcio, placebo ou cálcio juntamente com vitamina D, expôs que 77% do risco de desenvolver cancro da mama diminuiu nas mulheres que foram suplementadas com vitamina D.

A partir de estudos ecológicos e geográficos foi determinante a conclusão de que pessoas que vivem em latitudes menores, e como já referido ao longo deste trabalho, essas populações estão sujeitas a uma maior exposição solar, exibem uma menor ocorrência de cancro do cólon e da próstata, isto porque a radiação UVB estimula a síntese de vitamina D na pele, levando à hipótese de que esta vitamina pode ter um efeito protetor no cancro. Estes autores confirmam que uma excessiva exposição ao sol pode acarretar problemas para a saúde, nomeadamente o aumento do risco de desenvolver cancro cutâneo, o que pode ser contornado com o uso de suplementação para otimizar os valores de vitamina D no organismo. Neste artigo é exposta a opinião da Organização Mundial de Saúde (OMS) sobre a relação entre a vitamina D e o cancro, em que esta organização, após ter efetuado e analisado vários estudos sobre este tema, aponta que a suplementação com vitamina D não previne o risco de incidência da maioria dos cancros, referindo que até se provar esta relação, ou não, a população tem de estar ciente relativamente aos danos causados pela exposição solar e suplementação. Os autores empregam a possibilidade de que a vitamina D seja mais benéfica na progressão do cancro, quando já existente, do que na sua função de preveni-los (Davis e Milner, 2011).

Foi publicada em 2014 uma meta-análise, compreendendo 21 estudos, que indicam que altos níveis de 25(OH)D na corrente sanguínea foram relacionados a um maior risco de desenvolver cancro da próstata. Estudos epidemiológicos não apresentam nenhuma prova concreta e convincente de que níveis séricos de vitamina D altos possam diminuir o risco de desenvolver este cancro, pelo contrário demonstraram que quanto maior a concentração de vitamina D no sangue, maior o risco de desenvolver cancro da próstata, e este risco associado é mais importante do que qualquer efeito protetor que a vitamina possa demonstrar. Estes autores concluem que é necessário realizar mais estudos

científicos que provem os efeitos preventivos da vitamina D no cancro (Jacobs *et al.*, 2016).

O papel que a vitamina D apresenta na prevenção de vários tipos de cancro tem sido continuamente estudado. Os métodos para avaliar o *status* de vitamina D incluem a medição direta dos seus níveis séricos no sangue, sendo influenciadas pelo local de residência dos indivíduos (exposição solar), a sua dieta alimentar e a suplementação. Apesar de ter sido avaliada a relação vitamina D/prevenção do cancro, novas evidências sugerem que a vitamina D pode estar relacionada com a progressão e mortalidade de variados cancros. Estudos adicionais deverão comprovar em que estádios da doença a vitamina D é mais relevante e, quais os tipos de cancro onde ela pode exercer funções benéficas, assim como quais as concentrações exatas necessárias desta vitamina para exercer estas funções (Mitchell, 2011).

5. Conclusão

O presente estudo iniciou-se com uma breve contextualização teórica sobre a vitamina D e posteriormente foi relacionado o papel desta vitamina na prevenção de doenças. Após a pesquisa bibliográfica efetuada verificou-se que a prevenção de determinadas doenças pode estar relacionada com a vitamina D. Neste contexto, foram selecionadas algumas doenças: a *Diabetes mellitus* do tipo 1, o lúpus eritematoso sistémico, a artrite reumatóide (doenças autoimunes) e o cancro (próstata, mama e colo rectal), por serem os temas com mais artigos publicados.

Após a análise deste trabalho, assim como dos artigos e livros recorridos, conclui-se que não existe unanimidade entre os diversos autores e estudos consultados. Existem muitos estudos que confirmam o papel benéfico que a vitamina D apresenta na prevenção das doenças acima descritas, ao contrário de outros, que não partilham da mesma opinião, sendo por isso, um tema ainda bastante controverso, sem acordo entre a comunidade científica.

Contudo, todos os autores partilham de uma opinião, caso o papel preventivo da vitamina D seja confirmado— os valores séricos desta vitamina tem de ser atualizados, consoante a doença em questão, visto que os valores previamente estabelecidos foram baseados na prevenção do raquitismo em crianças e na osteomalacia nos adultos e não nestas novas doenças estudadas, calculando-se que para a prevenção e tratamento destes novos distúrbios sejam necessárias maiores concentrações da “vitamina do sol”. Estes autores também compreendem o risco acrescido de cancro de pele, resultado de uma maior exposição ao sol para obtenção de vitamina D (sendo esta a sua maior fonte), concordando que, se se confirmar este risco, pode-se recorrer à suplementação e ao consumo de alimentos ricos e/ou fortificados em vitamina D de forma a atingir esse objetivo.

Por fim, é sabida a necessidade de se elaborarem mais estudos, com melhor conhecimento bioquímico entre a vitamina D e o seu papel em determinadas doenças, com o intuito de se observarem resultados menos contraditórios, abrangendo um maior número de participantes de diferentes raças (visto que maior quantidade de melanina induz menor síntese de vitamina D pela pele), com informação sobre a sua dieta alimentar e se tomam algum tipo de suplementação, conhecimento do seu património genético, da sua medicação diária, assim como do tempo de exposição ao sol.

6. Bibliografia

Albanes, D. (2015). Vitamin D and Cancer: Diversity, Complexity and Still a Ways to Go. *American Association of Cancer Research*, 8(8), pp.657-661.

Alves, M. *et al.* (2013). Vitamin D- importance of laboratory evaluation. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*, 8(1), pp. 32-39.

Athanassiou, K. I. *et al.* (2012). Vitamin D and rheumatoid arthritis. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 3(6), pp. 181-187.

Bancil, S. A. e Poullis, A. (2015). The role os vitamin D in Inflammatory Bowel Disease. *Healthcare Journal*, 3, pp. 338-350.

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

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

Borba, F. E. *et al.* (2008). Consensus of Systemic Lupus Erythematosus. *Rev Bras Reumatol*, 48(4), pp. 196-207.

Castro, G. C. L. (2012). The Vitamin D endocrine System. *Arquivos brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 55(8), pp. 1-11.

Chakraborti, C. (2011). Vitamin D as a promising anticancer agente. *Indian Journal of Pharmacology*, 43 (2), pp. 113-120.

Dantas, T. A., Duarte, P. B. L. A. e Marques, L. D. C. (2009). A vitamina D na artrite reumatóide e no lúpus eritematoso sistêmico. *Revista Brasileira de Medicina*, 10(2), pp. 53-59.

Davis, C. e Milner, J. (2011). Nutrigenomics, vitamin D and cancer prevention. *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics*, 4(1), pp. 1-11.

Delvin, E. (2014). Role of Vitamin D in acquired immune and autoimmune diseases. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 51(4), pp. 232-247.

Dias, D. (2015). A radiação UV-B é a principal fonte de vitamina D para o Ser Humano. [Em linha]. Disponível em [http://www.apn.org.pt/documentos/efemerides/Diario_de_Noticias - Vitamina D - Novembro 2015.pdf](http://www.apn.org.pt/documentos/efemerides/Diario_de_Noticias_-_Vitamina_D_-_Novembro_2015.pdf). [Consultado em 24/10/2016].

Feldman, D. *et al.* (2011). *Vitamin D*. Londres, Academic Press Elsevier.

Ferreira, F. (2005). *Nutrição Humana*. Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian.

Fragoso, S. T. *et al.* (2012). Níveis séricos de 25-hidroxivitamina D₃ e sua associação com parâmetros clínicos e laboratoriais em pacientes com lúpus eritematoso sistémico. *Rev Bras Reumatol*, 52(1), pp. 55-65.

Grant, B. W. e Holick, F. M. (2005). Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Altern Med Rev*, 10(2), pp. 94-111.

Grant, B. W. e Tangpricha, V. (2012). Vitamin D. *Dermato-Endocrinology*, 4(2), pp. 81-83.

Griz, L. *et al.* (2014). Vitamin D and diabetes mellitus: an update 2013. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 58(1), pp. 1-8.

Harinarayan, V. C. (2014). Vitamin D and diabetes mellitus. *Hormones (Athens)*, 13(2), pp. 163-181.

Hewison, M. (2012). Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. *Rheum Dis Clin North Am*, 38, pp. 125-139.

Holick, F. M. (2004). Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 79, pp. 362-371.

Holick, F. M. (2006). High Prevalence of Vitamin D Inadequacy and Implications for Health. *Mayo Clinical Proceedings*, 81(3), pp. 352-373.

Holick, F. M. (2012). Evidence based update on health benefits of vitamin D revisited. *Dermato-Endocrinology*, 4(2), pp. 183-190.

Jacobs, T. E. *et al.* (2016). Vitamin D and Colorectal, Breast and Prostate Cancers: a review of the epidemiological evidence. *Journal of Cancer*, 7(3), pp. 232-240.

Kumar, V. *et al.* (2013). *Patologia Básica*. Califórnia, Elsevier.

Levin, A. N. *et al.* (2013). Vitamin D in systemic and organ-specific autoimmune diseases. *Clinic Rev Allerg Immunol*, 45, pp. 256-266.

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

Lugg, T. S., Howells, A. P. e Thickelt, R. D. (2015). Optimal Vitamin D Supplementation Levels for Cardiovascular Disease Protection. *Disease Markets*, 2015, pp.1-10.

Mao, S. e Huang, S. (2014). Association between vitamin D receptor gene BsmI, FokI, ApaI and TaqI polymorphisms and the risk of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Rheumatol Int*, 34, pp. 381-388.

Marques, L. D. C. *et al.* (2010). A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 50(1), pp. 67-80.

Martins, S. J. (2007). Brief history of rickets and of the discovery of vitamin D. *Act Reumatol Port*, 32(3), pp. 205-229.

Médart, J. (2007). *Guia Prático da Nutrição*. Lisboa, Climepsi Editores.

Millen, E. A. *et al.* (2016). Adequate vitamin D status is associated with the reduced odds of prevalent diabetic retinopathy in African Americans and Caucasians. *Cardiovascular Diabetology*, 15(128), pp. 1-13.

Mitchell, D. (2011). The relationship between vitamin D and cancer. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 15(5), pp. 557-560.

Mouli, P. V. e Ananthakrishnan, N. A. (2014). Review article: vitamin D and inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther*, 39(2), pp. 1-19.

Ness, A. R., Miller, D. D. e LI, W. (2015). The role of vitamin D in cancer prevention. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 13(7), pp. 481-497.

Oren, Y. *et al.* (2010). Vitamin D insufficiency in a sunny environment: a demographic and seasonal analysis. *Isr Med Assoc Journal*, 12, pp. 751-756.

Ozkan, B. *et al.* (2012). Vitamin D intoxication. *Turk Journal Pediatric*, 54(2), pp. 93-98.

Pando, G. V., Boland, R. e Boland, R. S. (2012). Vitamina D y cáncer: acción antineoplásica de la $1\alpha, 25(\text{OH})_2$ -vitamina D_3 . *Medicina (Buenos Aires)*, 72, pp. 143-149.

Pereira, F. e Almeida, M. (2014). Vitamina D: uma verdadeira hormona. [Em linha]. Disponível em: https://sigarra.up.pt/fmup/pt/pub_geral.show_file?pi_gdoc_id=10372. [Consultado em 12/08/2016].

Premaor, M. e Furlanetto, T. (2006). Hipovitaminose D em adultos: Entendendo melhor a apresentação de uma velha doença. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 50(1), pp. 26-37.

Piro, A. *et al.* (2010). Casimir Funk: his discovery of the vitamins and their deficiency disorders. *Ann Nutr Metab*, 57(2), pp. 85-88.

Qwhatis.com (2014). What is beribéri. [Em linha]. Disponível em: <http://www.qwhatis.com/what-is-beriberi/>. [Consultado em 12/08/2016].

Reich, M. K. (2014). Vitamin D improves inflammatory bowel disease outcomes: Basic science and clinical review. *World Journal of Gastroenterology*, 20(17), pp. 4934-4947.

Reichrath, J. e Numberg, B. (2009). Cutaneous vitamin D synthesis versus skin cancer development. *Dermato-Endocrinology*, 1(5), pp. 253-261.

Remédios Naturais Caseiros (2016). Escorbuto. [Em linha]. Disponível em: <http://remediosnaturaiscaseiros.com/como-tratar-escorbuto/>. [Consultado em 12/08/2016].

Rolfes, S. *et al.* (2009). *Understanding normal and clinical nutrition*. Belmont, Wadsworth.

Roy, V. (2011). *Food and Nutrition Communication*. Nestlé Suisse S.A.

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.

Rubin, A. (2011). *Vitamin D for Dummies*. Indianapolis, Wiley Publishing, Inc.

Sanar (2012). Raquitismo. [Em linha]. Disponível em: <http://www.sanar.org/trastornos/raquitismo/>. [Consultado em 12/08/2106].

Santiago, T. *et al.* (2012). Hypovitaminosis D in patients admitted to an Internal Medicine Ward. *Acta Med Port*, 25(2), pp.68-76.

Song, G. G., Bae, C. S. e Lee, H.Y. (2012). Association between vitamin D intake and the risk of rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clin Rheumatol*, 31, pp. 1733-1739.

Teleni, L. *et al.* (2013). Clinical outcomes of vitamin D deficiency and supplementation in cancer patients. *Nutrition reviews*, 71(9), pp. 611-621.

WHO, (2004). *Vitamin and Mineral requirements in Human Nutrition*. 2ª Edição. Geneva, Switzerland.

Wikipédia (2016). Pelagra. [Em linha]. Disponível em: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Pelagra/>. [Consultado em 12/8/2016].

Zaidi, S. (2009). *Power of vitamin D*. USA, Outskirts Press, Inc.

Zeeb, H. e Greinert, G. (2010). The role of vitamin D in cancer prevention: does UV protection conflict with the need to raise low levels of vitamin D. *Deutsches Arzteblatt International*, 107 (37), pp. 638-643.