



**CENTRO UNIVERSITÁRIO REGIONAL DO BRASIL
FARMÁCIA**

TAYRINE PEREIRA DE LIMA

**A IMPORTÂNCIA DA VITAMINA D: A suplementação ideal na rotina
dos idosos com o devido acompanhamento farmacoterapêutico.**

Barreiras - Ba
2021

TAYRINE PEREIRA DE LIMA

A IMPORTÂNCIA DA VITAMINA D: a suplementação ideal na rotina dos idosos com o devido acompanhamento farmacoterapêutico

Trabalho de Curso de Farmácia, Centro Universitário Regional do Brasil, como requisito parcial para obtenção do Diploma de Graduação no Curso de Farmácia

Professor de TCC II: Marcus Lessandro Costa Dellazeri

Orientadora: Prof^a. Érika Souza Vieira

Barreiras - Ba
2021

TAYRINE PEREIRA DE LIMA

A IMPORTÂNCIA DA VITAMINA D: a suplementação ideal na rotina dos idosos com o devido acompanhamento farmacoterapêutico

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito para obtenção do grau de Bacharelado em Farmácia, Centro Universitário Regional do Brasil.

Aprovado em 15 de dezembro de 2021.

Banca Examinadora

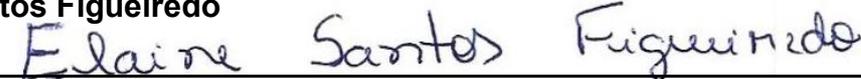
Erika Souza Vieira

Orientadora 

MSc. em Biotecnologia de Produtos Bioativos, pela Universidade Federal de Pernambuco

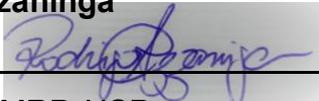
Centro Universitário Regional do Brasil - UNIRB

Elaine Santos Figueiredo

Avaliadora 

Farmacêutica - Graduada pela Universidade Federal do Oeste da Bahia-UFOB
Farmácia Forte Farma

Rodrigo Anselmo Cazzaniga

Avaliador 

Dr. em Genética, pela FMRP, USP

Centro Universitário Regional do Brasil - UNIRB

Dedico este trabalho a Deus

AGRADECIMENTOS

“Quero, tudo quero, sem medo entregar meus projetos, deixar-me guiar nos caminhos que Deus desejou pra mim...vou perseguir tudo aquilo que Deus já escolheu pra mim”. Não chegaria até aqui se não fosse andando pelos caminhos que Deus me conduziu. Obrigada, Deus, pela minha vida por ter me permitido chegar até aqui, obrigada por toda a força e nunca me desamparar, me dando a glória de concluir mais uma etapa da minha vida.

Agradeço imensamente a meu esposo e amigo Danilo Alves, minha irmã Tais e aos meus pais Divanilda e Florispedis por estarem presente durante toda minha jornada na graduação.

Não poderia deixar de agradecer duas pessoas queridas e especiais que estiveram comigo na finalização da minha graduação que contribuíram intensamente para o tão desejado sonho: Elaine Figueiredo e Xandleanny Mykaelly.

Agradeço também todos os mestres que fizeram parte da minha jornada na UNIRB, pelas correções e ensinamentos e que me deram base para alcançar essa conquista, em especial a minha professora e orientadora Érika Souza Vieira.

Mais uma vez deixo a minha eterna gratidão a Deus, por ter todas essas pessoas presentes em minha vida!

Felicidade e gratidão me definem por ter chegado até aqui.

*“Se eu vi mais longe, foi por estar sobre
ombros de gigantes”*

Isaac Newton

RESUMO

A vitamina D embora seja denominada vitamina, conceitualmente se trata de um pré-hormônio, é lipossolúvel que tem atuação em diversos sistemas e é o grande responsável para regular o metabolismo ósseo e a homeostase do cálcio. Inúmeros estudos relatam que a hipovitaminose é considerado um problema de saúde pública e o Brasil está inserido nesse cenário, com um quadro elevado de prevalência de hipovitaminose D. Por esse motivo, vem crescendo a procura para se fazer a medição exata dos níveis de vitamina D para fins de diagnóstico. A hipovitaminose predomina mais em idosos, no entanto em outra faixa etária também é suscetível e está associada com doenças cardiovasculares, doenças autoimunes, câncer, doenças metabólicas, alérgias e complicações gestacionais. O objetivo desse trabalho é entender a fisiologia da vitamina D e analisar juntamente com a literatura as concentrações séricas ideais para a suplementação na dose certa para cada paciente e, em especial, o papel do farmacêutico de orientar como seria a reposição adequada da vitamina D em grupos com comorbidade, incluindo principalmente os idosos.

Palavras-chave: Vitamina D; sistema imunológico; doenças autoimunes; idosos; suplementação vitamínica; hipovitaminose, orientação farmacêutica.

ABSTRACT

Vitamin D, although it is called vitamin, conceptually it is a pre-hormone, it is fat-soluble that acts in several systems and is largely responsible for regulating bone metabolism and calcium homeostasis. Numerous studies report that hypovitaminosis is considered a public health problem and Brazil is included in this scenario, with a high prevalence of hypovitaminosis D. For this reason, the demand for accurate measurement of vitamin D levels has been growing for diagnostic purposes. Hypovitaminosis predominates more in the elderly, however in another age group it is also susceptible and is associated with cardiovascular diseases, autoimmune diseases, cancer, metabolic diseases, allergies and pregnancy complications. The objective of this work is to understand the physiology of vitamin D and analyze, together with the literature, the ideal serum concentrations for supplementation in the right dose for each patient and, in particular, the role of the pharmacist in guiding how the adequate replacement of vitamin D in comorbid groups, including the elderly.

Keywords: Vitamin D; immune system; autoimmune diseases; seniors; vitamin supplementation; hypovitaminosis, pharmaceutical advice.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura molecular de colecalciferol (Vitamina D3).....	18
Figura 2: Estrutura molecular de Ergocalciferol (Vitamina D2).....	19
Figura 3: Estrutura molecular da Vitamina E.....	19
Figura 4: Estrutura molecular do Calcitriol.....	21

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AR	Artrite Reumatóide
CYP	Citocromo
DTA	Tireoide Autoimune
DBP	Proteína de Ligação da <i>Vitamina D</i>
DMID	Diabetes Mellitus insulino-dependente
DII	Doença Inflamatória Intestinal
EM	Esclerose Múltipla
EAI	Encefalite Autoimune
IFN-γ	Interferon-gama
IL-	Interleucina
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
MMII	Membros Inferiores
ng/mL	Unidades de nanogramas por mililitro
PTH	Paratormônio
SNC	Sistema Nervoso Central
SUS	Sistema Único de Saúde
TGI	Trato Gastro Intestinal
Treg	Células T reguladoras
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral- alfa
UV	Ultravioleta
25 (OH)D	25-hidróxi-colecalciferol
VDR	Receptor nuclear

LISTA DE SÍMBOLOS

A	Alfa
G	Gramma
L	Litro
Mg	Miligramma
mL	Mililitro
>	Maior que
<	Menor que
nmol	Nanomol
Kg	Quilogramma
%	Porcentagem

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. METODOLOGIA.....	15
2.1 ETAPAS DE PESQUISA.....	15
2.2 TIPO DE PESQUISA.....	15
2.3 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS	15
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	17
3.1. HISTÓRICO.....	17
3.2 FISIOLOGIA DA VITAMINA D.....	20
3.3 FUNÇÕES DA VITAMINA D	22
3.4 DOSAGEM DA VITAMINA D.....	23
3.5 FATORES DE RISCO DA HIPOVITAMINOSE D	23
3.6 REPOSIÇÃO DA VITAMINA D PARA PACIENTES COM HIPOVITAMINOSE.....	25
3.7 BENEFÍCIOS DA REPOSIÇÃO DA VITAMINA D	27
3.8 INTOXICAÇÃO POR VITAMINA D	28
3.9 A VITAMINA D E O ENVELHECIMENTO	29
3.10 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	32
3.11 REPOSIÇÃO DA VITAMINA D NOS CASOS ESPECIAIS	34
3.11.1 Osteoporose	34
3.11.2 Vitamina D e o sobrepeso.....	34
3.11.3 Vitamina D e o Diabetes Mellitus Tipo 2	34
3.11.4 Vitamina D e o Sistema Imunológico	35
3.12 PAPEL DO FARMACÊUTICO NO CONSUMO DA VITAMINA D E FARMACOTERAPIA.....	36
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	38
REFERÊNCIAS.....	39

1. INTRODUÇÃO

A vitamina D embora seja denominada vitamina, conceitualmente se trata de um pré-hormônio esteróide que pertence ao grupo das vitaminas lipossolúveis e sua principal tarefa é controlar o metabolismo ósseo. E para que a construção da Vitamina D aconteça, o indivíduo precisa expor ao sol, ingerir alimentos (plantas e alguns peixes) e medicamentos que contenham ergocalciferol (**1**) (vitamina D₂) ou colecalciferol (**2**) (vitamina D₃). Dessa forma, sua finalidade é manter as concentrações séricas e extracelulares de cálcio e fósforo para garantir as funções metabólicas (GALVÃO et al, 2013).

A obtenção da vitamina D pode ser da forma endógena e exógena, sendo que na endógena é pela alimentação com a ingestão de óleo de fígado de bacalhau, peixes gordurosos como salmão, atum e cavala e tem a síntese cutânea endógena que são as “vitaminas” industrializadas. Na forma exógena ocorre a exposição solar, os fótons UVB (ultravioleta B, 290-315 nm) o sol ao entrar em contato com a pele produz uma fragmentação fotoquímica para originar o pré-colecalciferol (MAEDA et al, 2014).

Devido a isso, no atual cenário referente à vitamina D, percebe-se que é um pré-hormônio grandemente importante, tanto para a fisiologia óssea, como para outras funções fisiológicas do corpo humano. A literatura estudada, revisa dados acerca da concentração sanguínea tida como adequada, assim como os privilégios ósseos produzidos por ela em outros sistemas e os motivos que contribuem para a sua deficiência, e, em especial, as orientações sobre a reposição apropriada da vitamina D nos grupos de risco (HOLICK et al, 2011).

Para que ocorra o consumo adequado da suplementação é interessante analisar o resultado através dos marcadores bioquímicos do metabolismo mineral e ósseo, os níveis recomendados, a situação clínica individual, os grupos mais suscetíveis à deficiência, a avaliação crítica da metodologia para a dosagem e os riscos e causas da intoxicação da vitamina D (GUERRA et al, 2016).

Conhecendo a relevante participação da vitamina D na saúde óssea, assim como o consumo inadequado destas substâncias em parte expressivamente da população brasileira, é interessante analisar o resultado da suplementação dos marcadores bioquímicos do metabolismo mineral e ósseo para manter as concentrações adequadas de cálcio (**3**) e fósforo (**4**), tanto séricos quanto extracelulares, com a finalidade de garantir que as funções de diversos órgãos estejam em bom funcionamento.

A falta da Vitamina D pode contribuir no surgimento e agravamento de inúmeras patologias,

como complicações no metabolismo ósseo, hipocalcemia leve, raquitismo, crescimento em inúmeras afecções como o diabetes mellitus, doenças cardiovasculares, surgimento de cânceres, ansiedade, complicações gestacionais, autoimunidade, alergia, osteomalácia, o hiperparatireoidismo secundário, fraqueza muscular onde prevalece as fraturas óssea principalmente na região do quadril por conta da baixa massa óssea, principalmente na população da terceira idade ou idosos. (GALVÃO et al, 2013).

Este trabalho teve como objetivo revisar estudos científicos da literatura acerca da suplementação de vitamina D para idosos, levando em consideração a deficiência e o excesso de vitamina D no organismo, contribuindo assim para a melhoria da qualidade de vida dessa população.

2. METODOLOGIA

2.1 ETAPAS DE PESQUISA

O método de pesquisa utilizado neste trabalho foi a revisão bibliográfica, em que foram usadas as técnicas descritiva e também qualitativa, empregando como fonte de dados a literatura, com foco nos principais temas relevantes para o desenvolvimento da revisão. Através dessas técnicas pode-se descrever as principais pesquisas e informações da literatura sobre o tema proposto, gerando informações claras correspondente a muitos estudos práticos.

As etapas para a revisão bibliográfica de pesquisa, foram inicialmente a escolha do tema abordado e seus principais impactos na população, seguido da análise de artigos científicos geral sobre o tema contendo informações que levassem ao desenvolvimento mais preciso sobre a temática, após essa análise foram selecionados os trabalhos que mais se destacaram sobre o assunto e mais relevantes sobre o tema específico, para assim iniciar a dissertação. No desenvolvimento da revisão, foram citadas as importantes referências que avaliaram através de pesquisas práticas o papel da vitamina D sobre a funcionalidade do corpo humano.

2.2 TIPO DE PESQUISA

O trabalho foi desenvolvido a partir da pesquisa descritiva demonstrando o compilado de informações acerca da temática, por meio de revisão, com intuito de obter os materiais de forma qualitativa sobre os principais conceitos analisados por autores, correspondendo a suplementação com vitamina D, sua importância para saúde dos idosos, e problemas relacionados a vitamina D (hipervitaminose e hipovitaminose), bem como as doenças associadas a falta dessa vitamina.

2.3 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

Como fontes de busca dos materiais bibliográficos para a realização da revisão, foram escolhidos os estudos de artigos científicos, livros, acervos, contidos em plataformas digitais, anexados ao Google acadêmico, *PubMed (Medline)*, *LILACS*, *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*, *Scopus*, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e em outros repositórios científicos. Utilizando descritores como: vitamina D, imunidade, efeitos da vitamina D,

disfunção de vitamina D, idoso, excesso de vitamina D, absorção, hipervitaminose, hipovitaminose, suplementação de vitamina D para idosos, radiação ultravioleta, alimentação inadequada dos idosos, benefícios da vitamina D, tipos de vitamina D, deficiência da vitamina D em idosos, associação de doenças e deficiência de vitaminas, infecção e vitamina D, os precursores da vitamina D e o papel do farmacêutico para a suplementação adequada. Foram escolhidos os artigos e livros de linguagem nacional e estrangeira que fossem pertinentes ao tema e estivessem disponibilizados de forma integral nas plataformas.

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1. HISTÓRICO

A história da vitamina D remonta há cerca de 100 anos, e desenvolveu-se muito em paralelo com a elucidação acerca da patogenia do raquitismo (MARTINS e SILVA, 2007).

Elmer McCollum se propôs a estudar e entender como foi o experimento de Mellanby que foi realizado em 1919, no qual houve a indução do raquitismo em cachorros alimentados com um de quatro tipos de ração, todos à base de papas de aveia e deu continuidade ao estudo que foi descoberto por ele. Foi o período que também estava estudando a vitamina A, observou que aquecendo e oxigenando, dentro do óleo de fígado de bacalhau ocorreu a destruição da vitamina A, não sendo capaz da cura de pessoas com xerofalmia, mas continuava sendo eficaz contra o raquitismo. Em suas publicações em 1922, McCollum sugeriu que o nome das vitaminas essenciais em ordem alfabética nomeadas vitamina A, B, C, que são moléculas compostas por quatro anéis e através dessa descoberta denominou-a de vitamina do milagre, a “vitamina D” (DELUCA, 2014).

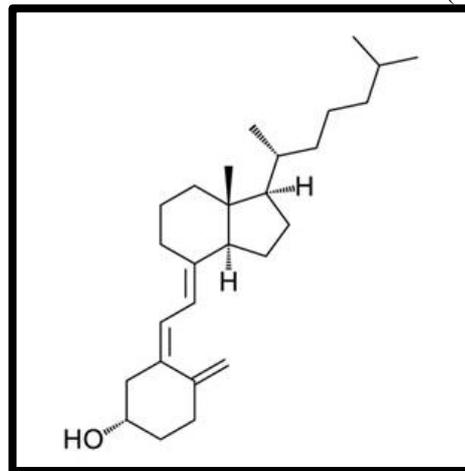
Antes do século XX em meados de 1913, H. Steenbock e E. B. Hart, da Universidade de Wisconsin, demonstraram a relação entre a luz solar e a estrutura óssea ao mostrarem que cabras produtoras de leite mantidas em ambientes fechados perdiam grande quantidade de cálcio esquelético quando comparadas a cabras mantidas ao ar livre. Esse foi o período em que os dados foram mais consistentes sobre a vitamina D, sendo a sua estrutura molecular descoberta em 1930, na Universidade de Göttingen, na Alemanha no laboratório do professor Windaus (PETERS; MARTINI, 2014).

A elucidação do mecanismo de formação da vitamina D₃ a partir da irradiação do 7-desidrocolesterol existente na pele ocorreria somente em meados de 1960. Em finais da década de 40, Velluz e Amiard propuseram que a vitamina D seria formada na epiderme por fotólise do desidrocolesterol, de que resultaria a provitamina D, com subsequente isomerização em vitamina D₃. Lund e DeLuca clarificaram definitivamente a situação em 1966, ao demonstrarem, pela primeira vez, que a vitamina D₃ é uma pró-hormona inativa, desprovida de virtualmente todas as características comuns às restantes vitaminas conhecidas (MARTINS e SILVA, 2007).

A vitamina D é um pré-hormônio lipossolúvel que tem atuação em diversos sistemas, muito importante para o sistema endócrino, importante para regular a fisiologia osteomineral e em especial para regular o sistema do metabolismo do cálcio (Ca²⁺) (AMORIN et al, 2019).

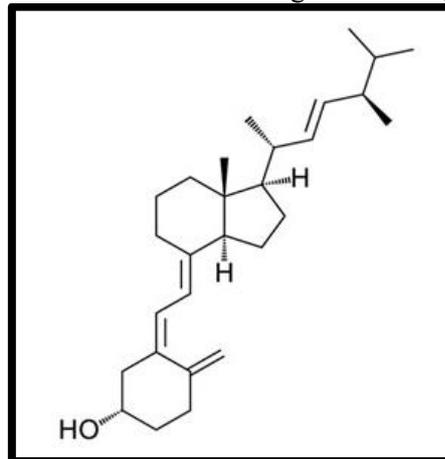
Com relação ao metabolismo da vitamina D nos seres humanos, apenas 10% a 20% provém da dieta, e essas fontes dietéticas provém da vitamina D₃ de origem animal (colecalfiferol (**Figura 1**), presente nos peixes como atum e salmão) e a vitamina D₂ de origem vegetal (ergocalciferol, presente nos fungos comestíveis). Os restantes 80% a 90% são produzidos de forma endógena. A estrutura principal da vitamina D é de ter em seu componente uma unidade de isopreno que é formado por uma abertura de um anel do ciclopentanoperidrofenantreno (CASTRO, 2011).

Figura 1: Estrutura molecular de colecalfiferol (Vitamina D₃)



Fonte: PETERS; MARTINI, 2014

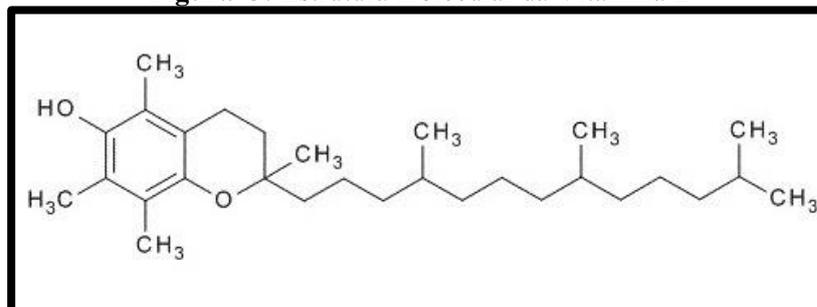
Dessa maneira, os vitâmeros da vitamina D são o ergocalciferol (**Figura 2**) (D₂) e o colecalfiferol (D₃), a sua estrutura constitui um grupo de moléculas esteróides derivadas do 7-deidrocolesterol, incluindo a forma ativa 1,25-diidroxí-vitamina D (1,25(OH)₂D), seus precursores e metabólitos, sua proteína transportadora (DBP), seu receptor nuclear (VDR) e as enzimas do complexo do citocromo P450 envolvidas nos processos de ativação e inativação dessas moléculas. (MAEDA et al, 2014). Dos dois vitâmeros o D₃ é a forma mais fácil de encontrar no mercado é o mais acessível e mais efetivo do resultado esperado, pois a sua suplementação é diária, no entanto a D₂ a sua meia vida é um pouco inferior (MAEDA et al, 2014).

Figura 2: Estrutura molecular de Ergocalciferol (Vitamina D2)

Fonte: PETERS; MARTINI, 2014

A vitamina D tendo sua atuação em diversos sistemas corporais, prevalece sua importância no sistema endócrino, na regulação do metabolismo ósseo, e no processo do metabolismo do cálcio. Apresenta-se como um dos nutrientes mais conhecidos e que pode ser adquirido pelo corpo através da dieta equilibrada e rica em alimentos contendo essa vitamina, como também através da exposição solar, que é um tema bastante mencionado nos estudos já realizados (CASTRO, 2011).

Alguns estudos relatam a grande prevalência da deficiência de vitaminas D, vitamina E (**Figura 3**), Cálcio (**Ca**), fósforo (**P**), magnésio (**Mg**) nos idosos tanto em mulheres quanto em homens. O consumo insuficiente dessas vitaminas e minerais na alimentação no dia a dia, faz com que a deficiência desses componentes sejam principalmente por não ingerir os alimentos ideais ricos nesses constituintes, e assim acaba por gerar os problemas de saúde relacionados, acarretando desnutrição e desenvolvimento de doenças (OLIVEIRA et al, 2013).

Figura 3: Estrutura molecular da Vitamina E

Fonte: PETERS; MARTINI, 2014

3.2 FISILOGIA DA VITAMINA D

A vitamina D para que ela seja originada na pele é preciso receber radiação ultravioleta B. A exposição não deve ser prolongada à radiação, para que não haja envenenamento pelo excesso de vitamina D endógena. Quando ela é gerada através da exposição ao sol a vitamina D é despreendida nos queratinócitos para os leitos capilares da derme, sofre uma isomerização devido o calor para ser transformada em vitamina D. Após esse processo circula ligada a proteína ligadora da vitamina D (DBP) (Proteína de Ligação da Vitamina D) até chegar aos órgãos-alvo (GALVÃO et al, 2013).

Em 1922, McCollum e cols. identificaram um agente presente no óleo de fígado de bacalhau com propriedades regulatórias sobre o metabolismo ósseo e capaz de curar o raquitismo. Os autores consideraram esse fator como a quarta vitamina e a nomearam vitamina D. Posteriormente, foi observado que a estrutura molecular da vitamina D apresentava características de hormônio e, assim, a vitamina D não é mais considerada uma vitamina verdadeira e sim um pró-hormônio (DELUCA, 2014).

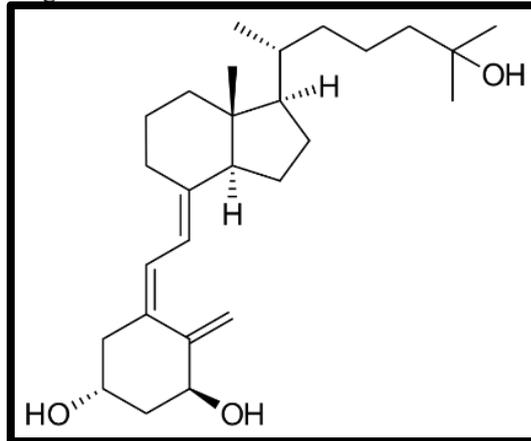
A vitamina D é encontrada na apresentação de vitamina D2 e vitamina D3. A vitamina D2 origina-se das plantas e fungos e sobre a radiação ultravioleta do Sol. A vitamina D3 depende dos seres humanos para a produção como o consumo de alimentos (peixes, salmão, gema de ovos, óleo de peixe) e a exposição dos raios ultravioleta (UV) do sol (NORMAN, 2008).

Quando originada da dieta, é integrada no intestino delgado, agregada aos quilomícrons e carregada até o fígado. Depois desse processo o metabolismo se torna o mesmo da vitamina D produzida pela pele. Quando passa pelo fígado, ocorre um sistema de hidroxilação, em que é transformada em 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], sendo esse, o sistema circulante de maior quantidade com ressalva de ser um processo biologicamente inerte. Para os níveis de concentrações sanguíneas de 25 (OH)D deve ser equilibrado com a vitamina D ou que seja por ingesta de alimentos, pelos raios UV ou medicamentosa (HOLICK et al, 2011).

Após o processo hepático a 25(OH)D é carregada para os rins pela proteína DBP, onde ocorre a conversão em calcitriol (**Figura 4**) ou 1,25 diidroxí-vitamina D (1,25(OH)₂ D. Este é o metabólito mais ativo e é responsável por estimular a absorção de cálcio e fosfato pelo intestino. A hidroxilação no rim é estimulada pelo PTH e suprimida pelo fósforo e pelo FGF-

23. A 25 hidroxivitamina D se converte na forma biologicamente ativa: 1,25-di-hidroxivitamina D (1,25 (OH)) pela enzima 25-hidroxivitamina D-1 alfa-hidroxilase (CYP27B1. A produção de calcitriol é controlada estreitamente por retroregulação, de modo a influenciar sua própria síntese pela diminuição da atividade da 1 α -hidroxilase (MAEDA et al, 2014).

Figura 4: Estrutura molecular do Calcitriol



Fonte: PETERS; MARTINI, 2014

A produção renal de 1,25-di-hidroxivitamina é controlada pelos níveis de paratireóide, cálcio e fósforo. A 1,25-di-hidroxivitamina D faz uma ligação com o receptor da vitamina D, que é um receptor hormonal presente dentro do núcleo da célula (CHAUHAN; SHAHROKHI; HUECKER, 2021).

A enzima 1- α -hidroxilase CYP27B1 se desenvolve nos túbulos renais proximais para que o calcitriol, a molécula biologicamente ativa seja expressamente metabolizada. A 25(OH)D ligada a proteína DBP, é conduzida para vários tecidos cujas células contêm a enzima 1- α -hidroxilase (CYP27B1). A CYP27B1 é uma enzima que está presente nos tecidos do epitélio intestinal, delgado e tubular renal, osteoblastos, osteoclastos, células hematopoiéticas, linfócitos, monócitos, células epidérmicas, células pancreáticas, miócitos e neurônios. O aumento do PTH (Paratormônio) ocorre devido a elevação da 1 α -hidroxilação, promovendo a redução da calcemia, e, conseqüentemente a reabsorção tubular do cálcio que permite a movimentação a partir do osso e leva a criação de 1,25(OH)₂D (EYLES et al, 2005).

3.3 FUNÇÕES DA VITAMINA D

A vitamina D possui funções fisiológicas essenciais para o desempenho regular do cálcio e fósforo, além de possuir a função de homeostase óssea, tendo papel essencial no sistema imunológico, sistemas cardiovasculares e neurológicos, bem como auxiliar na regulação da glicose (MAEDA et al, 2014).

É imprescindível que a 1,25 (OH) mantenha os níveis corretamente de cálcio e fósforo para que a função metabólica se mantenha adequada. Existem alguns órgãos que participam desse contato, dentre eles está os suprarenais, intestinos, rins e paratireoides. Eles que participa para que ocorra a absorção no intestino do fósforo e cálcio e assim ajustando o metabolismo ósseo (NORMAN, 2008).

A hipocalcemia, hiperparatireoidismo, osteomalácia e raquitismo causados pela falta da vitamina D, pode provocar fraturas e deformidades óssea e representa grande risco para esses pacientes. Mas quando o paciente apresenta fraqueza muscular é um alerta de hipovitaminose D sendo também um alerta de muitas rupturas e quedas na fase idosa (MAEDA et al, 2014).

Em adultos, a deficiência de vitamina D resulta na mineralização anormal da matriz de colágeno no osso, conhecida como osteomalácia. Esta matriz de colágeno é fraca, não fornece suporte estrutural adequado e aumenta o risco de fratura. Essa matriz anormalmente mineralizada empurra o periósteo, uma estrutura altamente inervada, para fora e resulta em ossos doloridos, uma queixa comum em indivíduos com deficiência de vitamina D. A deficiência de vitamina D também resulta em fraqueza muscular e dores musculares. Os pacientes se queixam de dores musculares e ósseas generalizadas. Cerca de 40% a 60% dos pacientes com mialgias generalizadas e dor óssea apresentam deficiência de vitamina D (CHAUHAN; SHAHROKHI; HUECKER, 2021).

No cenário atual pressupõe que a 1,25(OH)₂D possui outras funções além do metabolismo ósseo e de cálcio, tais como: regulação dos níveis de magnésio, presença da insulina no pâncreas, estímulo da glândula mamária e indução da lactação, medição da creatina eliminada na urina, inibição da produção da renina e tratamento da psoríase (NORMAN, 2008).

A deficiência da vitamina D é considerada por alguns autores um fator de risco global, pois pode estar associada a algumas enfermidades autoimunes, tais como diabetes mellitus tipo 1, esclerose múltipla, doença inflamatória intestinal, lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide, descrita para pessoas que apresenta cânceres como: carcinoma de mama,

melanoma, alguns tipos de leucemias, carcinoma de próstata e de intestino e problema de hipertensão arterial sistêmica (PLUDOWSKI et al, 2013).

3.4 DOSAGEM DA VITAMINA D

Para se fazer o doseamento de vitamina D foram criadas ferramentas de controle de qualidade para que diminua variação na análise de dados. Segundo a DEQAS (International Vitamin D External Quality Assessment Scheme), o método mais utilizado na atualidade é o ensaio competitivo baseado em anticorpos específicos e marcadores não radioativos. Procura-se a melhoria na comparabilidade entre os resultados obtidos com diferentes metodologias. Qualquer que seja o método empregado é fundamental uma definição precisa da faixa de normalidade. Ressalta-se também que variabilidade intraindivíduo pode ser de 12,1 a 40,3% (MAEDA et al, 2014).

Em diversos estudos epidemiológicos os valores de referências da vitamina D possuem muitas controvérsias, especificamente ao processo de dosagem dos níveis sérico das 25 hidroxivitamina D. Os valores que especificam a carência de 25-hidroxivitamina D embasam, em partes, em saberes que analisam os níveis séricos de PTH e absorção de nutrientes pelos alimentos. E para a dosagem dos níveis alguns fatores devem se considerados como: idade, sexo, genética, função renal, nível de mobilidade, ingesta de cálcio, status de fosfato e magnésio e fator ambiental (ROSS et al, 2011).

A Sociedade Americana de Endocrinologia sugere que a ingestão da vitamina D com recomendação médica mostra eficaz, mesmo não estabelecendo uma dosagem definida para o sistema imunitário, sendo assim a recomendação para deficiência de vitamina D em crianças e adultos seja definida com concentrações de 25(OH)D menores ou iguais a 20 ng/mL (unidades de nanogramas por mililitro); a insuficiência, de 21 a 29 ng/mL e a suficiência iguais ou superiores a 30 ng/mL. Preconiza até o presente que as concentrações de 25(OH)D de 40 a 60 ng/mL seriam as ideais, e que as concentrações até 100 ng/mL seriam convictas (EYLES et al, 2005).

3.5 FATORES DE RISCO DA HIPOVITAMINOSE D

A deficiência de vitamina D incide mais recorrentemente na faixa etária entre 77 e 82 anos, no entanto, alguns estudos mostram também que essa deficiência atinge não somente os idosos mais todas as faixas etárias. Além disso, com o passar dos anos, a exposição solar fica

limitada por alterações no estilo de vida, uso de roupas mais fechadas, perda da mobilidade, redução das atividades ao ar livre e sua alimentação limitada com pouca variedade e menor quantidade de alimentos ricos em vitamina D assim como a redução na ação intestinal da $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (GALVÃO et al, 2013).

A deficiência de vitamina D é um problema de saúde pública global. Cerca de 1 bilhão de pessoas em todo o mundo têm deficiência de vitamina D, enquanto 50% da população tem insuficiência de vitamina D. A prevalência de pacientes com deficiência de vitamina D é maior em idosos, pacientes obesos, residentes de asilos e pacientes hospitalizados (SIZAR et al, 2021).

Um dos maiores fatores que está relacionada à hipovitaminose D é a baixa ingestão de alimentos e uma baixa exposição solar. Os alimentos que são consumidos não são suficientes para a suplementação adequada, e a suplementação com as vitaminas não são suficientes em todos os países. A exposição solar não depende somente de fatores ambientais, como latitude, estação do ano e hora do dia, mas também dos seus costumes e fatores relacionados ao próprio indivíduo (CANUTO et al, 2014).

Fatores como angulação do eixo da terra em relação ao sol, latitude e altitude, também diminuem a radiação UV e contribuem com a redução da produção de vitamina D. Vale ressaltar que os vidros funcionam contra proteção da radiação UVB e que o inverno por si só é um fator de risco para a hipovitaminose D. Lembrando que para a produção de Vitamina D, a exposição solar da pele deve ocorrer das 10h às 15h que é o período que a radiação UVB atinge a terra (GALVÃO et al, 2013).

Indivíduos que possuem melanina (pigmento principal da pele) em maior proporção apresenta relação inversa com a fabricação de colecalciferol pois quanto maior a sua quantidade na pele menor é a inserção de raios UV, reduzindo assim os seus níveis séricos. Os negros norte-americanos são os que possuem maior predominância pela carência de vitamina D, conseqüentemente há alterações no corpo humano, tais como: ossos frágeis e quebradiços e excesso do hormônio paratormônio (NORMAN, 2008).

A Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia anunciou à população alterações nos valores de níveis séricos de referência da $25(\text{OH})$ vitamina D, segundo as características clínicas de cada indivíduo e a idade de cada paciente. Os valores de referência laboratorial desejável é acima de 20 ng/mL para os pacientes até 60 anos e saudáveis, entre 30 ng/mL e 60 ng/mL para os pacientes que apresentam alguma patologia ou enfermidade. Valores entre 10 e 20 ng/mL é considerado

baixo com risco de aumentar remodelação óssea e, com isso, perda de massa óssea, além do risco de osteoporose e fraturas; menor do que 10 ng/mL é muito baixo e com risco de evoluir com defeito na mineralização óssea, como a osteomalácia, e raquitismo. e acima de 100 ng/mL, risco de toxicidade e hipercalcemia (ZANINELLI, 2020).

Segundo a Endocrine Society não é recomendado fazer o doseamento da população em geral devido ao custo dessa mensuração, até então existem grupos prioritários mais específicos que sejam revelantes fazer busca ativa continuada que são os pacientes, com quadro de raquitismo ou osteomalácia, portadores de osteoporose, idosos com história de quedas e fraturas, obesos, grávidas e lactentes, pacientes com síndromes de má-absorção (fibrose cística, doença inflamatória intestinal, doença de Crohn, cirurgia bariátrica), insuficiência renal ou hepática, hiperparatiroidismo, medicações que interfiram no metabolismo da vitamina D, tais como os anticonvulsivantes, glicocorticóides, antifúngicos, antirretrovirais, colestiramina e orlistat, doenças granulomatosas e linfomase, em especial aos que moram em abrigo, casa de repouso e residência exclusiva (ZANINELLI, 2018).

3.6 REPOSIÇÃO DA VITAMINA D PARA PACIENTES COM HIPOVITAMINOSE

Tratar a população com o quadro de hipovitaminose D não é indicado de forma generalizada, pois as evidências atuais mostram que o custo dessa mensuração se torna muito alto para o país uma vez que existem patologias cuja situação clínica seja mais relevante para se tratar. A exposição solar é um dos meios mais indicados para repor vitamina D por ter um custo baixo e ser umas da maneira mais natural para o indivíduo, com exceção de pacientes com lúpus eritematoso sistêmico e câncer de pele (MAEDA et al, 2014).

A exposição à luz solar é uma fonte de vitamina D importante, sua dose deve seguir horários adequados. É de suma importância fazer orientações sobre as doses recomendadas da vitamina D, vai depender do fototipo, horário, quantidade de exposição ao sol, estação do ano, altitude e latitude, ao seu excesso pode desencadear queimaduras solares de estado leve ao grave. A exibição à luz solar de até três vezes na semana, trinta a quinze minutos é o bastante para repor a vitamina D de um indivíduo (HOLICK et al, 2011).

A orientação da reposição da vitamina D deve partir dos profissionais da saúde, da equipe de saúde interprofissional, que inclui médicos, técnico, enfermeiros, farmacêuticos e nutricionistas que precisam ter ciência da dose recomendada 25 (OH) a dose de deficiência de vitamina D (nível <20 ng / mL) e da insuficiência (nível entre 10 a 20 ng /mL) (ZANINELLI, 2020; CHAUHAN; SHAHROKHI; HUECKER, 2021).

Existem algumas fontes de alimentos ricos em vitaminas D, como aveia, arroz, milho, leguminosas, sucos e margarinas, que corresponde 100 UI por parte. Portanto, a ingestão desses alimentos é insatisfatória para a reposição da vitamina D. Em especial temos uma fonte nutritiva que é a do leite, são suficientes em ajustar a dose e suas doses de 25 (OH) na sociedade (EYLES et al, 2005).

A suplementação de vitamina D vem na fórmula ergocalciferol (vitamina D2) ou na fórmula colecalciferol ou (vitamina D3) sendo que o análogo D3 possui maior disponibilidade no mercado e com mais efetividade na manutenção de níveis sérico quando comparada a D2, até porque possui sua meia vida inferior a D3. As formas D2 e D3 possui diferença também na sua ligação dupla adicional e um grupo metil incorporados à longa cadeia lateral da forma biológica denominada D2 (MAGISTRAL GUIDE, 2021).

As doses para tratamento variam de acordo com o grau de deficiência e a meta a ser atingida. Aos pacientes com raquitismo e osteomalácia recomenda-se concentrações de 25(OH)D superiores a 12 ng/mL seriam suficientes para evitar fraturas assim como para normalizar a absorção intestinal de cálcio. Para a redução de fraturas, concentrações acima de 24 ng/mL são necessárias e, para evitar o surgimento de hiperparatireoidismo secundário acima de 30 ng/mL são desejáveis. para o acompanhamento e tratamento de osteoporose acima de 30 ng/mL. Aos pacientes diagnosticados com osteoporose e durante o tratamento, recomenda-se que as concentrações de 25(OH)D se mantenham acima de 30 ng/mL para que não desenvolva hiperparatireoidismo secundário, melhora na densidade da massa óssea e redução de queda. Recomenda - se, doses diárias entre 1.000 e 2.000 UI para suprir a necessidade do paciente com osteoporose já diagnosticado. A mesma concentração segundo a uma meta-análise, melhora a força muscular com testes de forças mais intensos de membros inferiores (MMII), menor risco de câncer colorretal e de doença periodontal. (MAEDA et al, 2014).

Como regra prática pode se prever que, para cada 100 UI suplementadas, um aumento de 0,7 a 1,0 ng/mL nas concentrações de 25(OH)D é conquistado (HOLICK et al, 2011).

A falta de vitamina D é muito prevalente na população que são Afro-descendentes devido uma maior quantidade de melanina na pele, aos países do Oriente Médio por possui baixa latitude e hábitos culturais. Os Países da América do Sul como Chile e Argentina também apresenta a deficiência de vitamina D (PREMAOR; FURLANETTO, 2006).

Nos Estados Unidos, 47% dos bebês afro-americanos e 56% dos bebês caucasianos têm deficiência de vitamina D, enquanto mais de 90% dos bebês no Irã, Turquia e Índia têm deficiência de vitamina D. Na população adulta, 35% dos adultos nos Estados Unidos são deficientes em vitamina D, enquanto mais de 80% dos adultos no Paquistão, Índia e Bangladesh são deficientes em vitamina D. Nos Estados Unidos, 61% da população idosa é deficiente em vitamina D, enquanto 90% na Turquia, 96% na Índia, 72% no Paquistão e 67% no Irã eram deficientes em vitamina D (SIZAR et al, 2021).

Para alguns estudiosos o critério para evitar a hipovitaminose em crianças e adultos seria ofertar a vitamina D₂ de 50.000 UI uma vez por semana com um período de seis a oito semanas aproximadamente. Assim, haveria a prevenção da carência em adultos e crianças, pois as doses feitas de 600 a 1.000 UI não são suficientes. Para a fase adulta o resultado mostrou eficaz, pois as concentrações de 25(OH) permaneceram em torno de 40 a 60ng/ml. Para a classe obesa a carência da vitamina D é maior, pois há a captura da vitamina devido o excesso de gordura. Isso incluem pessoas com uso de medicamentos anticonvulsivantes, antirretrovirais e glicocorticóides (VOGESER, 2010).

Uma grande recomendação pela Sociedade de Endocrinologistas é que seja dosado o nível de vitamina D (25-hidroxivitamina D) durante o ano até duas vezes para se certificar que está com o nível ideal. Das estações do ano é na primavera, que se manifestam níveis mais baixos logo após o inverno, e, é geralmente no outono que os níveis se apresentam mais elevados logo após o verão. É feito o mapeamento de cada indivíduo e ajusta-se a sua dose de acordo cada necessidade individualizada (CHAUHAN; SHAHROKHI; HUECKER, 2021).

3.7 BENEFÍCIOS DA REPOSIÇÃO DA VITAMINA D

Estudos científicos afirmam que a suplementação ideal de vitamina D fornece força aos músculos, evita quedas e quebra para os pacientes que esteja com a ausência da 25(OH). Observou-se que doses mais elevadas de vitamina D (700 a 1.000 UI/d) e consequentes concentrações séricas superiores de 25(OH)D (30 a 44 ng/mL) são mais eficientes (GALVÃO et al, 2013).

A European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) aconselha que pessoas idosas e mulheres que estão no período da menopausa devem fazer a suplementação com concentrações séricas acima de 20ng/ml, pois assim evita a perda da remodelação óssea, evitando assim fraturas principalmente na área dos quadris e muita perda de fragilidade. De todas as perdas o aumento esta na taxa de mortalidade (RADOMINSKI et al, 2004).

Para mulheres que estejam no período da menopausa e pessoas mais velhas a European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) recomenda suplementação sérica acima de 20ng/mL, pois um estudo em um grupo de mulheres pós-menopausa as quais foram acompanhadas em um ambulatório específico onde doses semanais superiores a 7.000 UI (> 1.000 UI/dia) foram necessárias para que a suficiência de vitamina D (25(OH)D > 30 ng/mL) fosse atingida, o que está de acordo com a proposição da Endocrine Society para populações idosas de risco. Esse trabalho foi acompanhado por pelo menos três meses em ambulatório específico para pacientes com osteoporose, onde a vitamina D estava abaixo da meta desejada (> 30 ng/mL) e o resultado foi satisfatório ao longo do acompanhamento (RADOMINSK et al, 2004).

3.8 INTOXICAÇÃO POR VITAMINA D

Para que a intoxicação de vitamina D ocorra, seriam necessários doses extremamente altas e por um período longo com concentrações acima de 150 ng/mL que pode levar a hipercalcemia associado com constipação, polidipsia, poliúria e confusão. É uma situação praticamente nula, porque quando o paciente está exposto ao sol a pele destrói o excesso de vitamina D. Com ressalva para os pacientes com casos clínicos de doenças granulomatosas (sarcoideose, tuberculose e infecções fúngicas crônicas) e alguns linfomas, os macrófagos ativados podem produzir localmente vitamina D em excesso, induzindo hipercalcemia e hipercalcúria. Crianças com a síndrome de Williams são mais predispostas à hipercalcemia. Para esses casos a suplementação deve ser monitorada e supervisionada minuciosamente dosando cálcio no plasma e na urina (MAEDA et al, 2014).

O excedente de vitamina D pode provocar toxicidade, pois o intestino absorve muito cálcio e fósforo, causando tanto hipercalcemia, hipercalcúria e hiperfosfatemia, e, automaticamente surge debilitação, deposição de sais de cálcios em partes do corpo em especial em tecidos moles ou até causar a morte do paciente, sendo chamadas geralmente de cascata iatrogênica (NORMAN, 2008).

É bastante frequente a prescrição de medicamentos com a finalidade de corrigir efeitos colaterais provenientes de outros agentes administrados anteriormente, que podem levar a uma cadeia de reações indesejáveis, a chamada cascata iatrogênica. O diagnóstico das complicações medicamentosas é bastante difícil, pois, os sintomas são, às vezes, inespecíficos. Na dúvida, a melhor conduta é a suspensão do medicamento (BRASIL, 2006).

Ao detectar o excesso da vitamina D os biomarcadores hipercalcemia e hipercalciúria constata como concentrações séricas cerca de 150 ng/mL. São considerados sintomas de toxicidade: falta de apetite, fraqueza, perda de consciência, sede excessiva, micção excessiva, constipação, excitabilidade, esgotamento, perda de peso como outras alterações como calcinose dolorosa periarticular, nefrocalcinose, hipertensão, insuficiência renal, ceratopatia de banda e perda auditiva, foram relatadas, assim como arritmias e infarto do miocárdio. O indicador bioquímico envolve azotemia, hipercalcemia, hipercalciúria e hipocalemia leve. Em caso de reposição oral, devem ser realizados exames periódicos para controlar as concentrações de 25(OH)D (EYLES et al, 2005).

3.9 A VITAMINA D E O ENVELHECIMENTO

No atual contexto, o envelhecimento da população mundial é um dos eventos mais pertinente sobre a deficiência da vitamina D. Existe uma prospectiva que mais de 700 milhões de pessoas estão a caminho da melhor idade. É uma população de idosos que trará desafios para o sistema único de saúde (SUS), pois com o avançar da idade os problemas de saúde se iguala a idade. Não é porque está velho que significa que está doente, a não ser que exista doença associada, o envelhecer deve estar associado a uma boa qualidade de vida com um nível de saúde excelente (MIRANDA; MENDES; SILVA, 2016).

A população idosa é considerada uma das faixas etárias de maior risco à desnutrição. Devido à idade avançada a deficiência de nutrientes se dá principalmente pela redução das funções fisiológicas do organismo, que muitas vezes dificulta a absorção das vitaminas e minerais, conseqüentemente alteração do metabolismo do corpo. Outra forma que gera a deficiência de vitaminas no idoso é através da má alimentação, o qual proporciona fraqueza óssea, muscular, dores articulares, dentre outros problemas (OLIVEIRA et al, 2013).

Portanto, nesse contexto, a velhice traz uma probabilidade de que os idosos sejam afetados por doenças crônicas não transmissíveis, como doenças cardiovasculares, câncer, doenças respiratórias crônicas, hiperparatireoidismo secundário, complicações no metabolismo ósseo, crescimento em inúmeras afecções, como o diabetes mellitus, doenças cardiovasculares, surgimento de cânceres, ansiedade, complicações gestacionais, autoimunidade, alergia, osteomalácia, fraqueza muscular onde pravelece as fraturas óssea principalmente na região do quadril por conta da baixa massa óssea (OLIVEIRA; VERÍSSIMO, 2015).

Além das doenças que são afetados na velhice tem-se a diminuição da ingestão e da

absorção dietética de importantes nutrientes.

Certas síndromes de má absorção, como doença celíaca, síndrome do intestino curto, bypass gástrico, doença inflamatória do intestino, insuficiência pancreática crônica e fibrose cística, podem levar à deficiência de vitamina D. A menor ingestão de vitamina D por via oral é mais prevalente na população idosa (SIZAR et al, 2021).

Segundo Miranda, Mendes e Silva (2016) na situação atual as doenças crônicas não transmissíveis tem suas prioridades na área da saúde no Brasil. O país realiza muitas ações relacionadas a prevenção da saúde do idoso, identificando os fatores que podem levar ao não cuidado com a saúde, como devem se cuidar, quais os profissionais que devem buscar ajuda para que sua saúde não esteja em risco. São muitas ações voltadas para políticas oportunas e resolutivas.

Os idosos são grupos de pessoas que possuem suas peculiaridades, precisam de cuidados específicos devido as suas características próprias quanto ao envelhecimento, entre eles alguns não possuem doenças e são saudáveis, mas para os que necessitam de cuidados é importante acompanhar seu estado nutricional para que não sejam comprometidas. Estudiosos que vem acompanhando o estado nutricional dos idosos de forma individual relata que com a idade o corpo perde sua funcionalidade e a carência desses nutrientes está mais presente e que essa suplementação necessita de mais cuidados para que não sobrecarregue o funcionamento dos órgãos e tecidos, que são de extrema importância para a boa qualidade de vida dos idosos (BRASIL, 2006).

No cenário atual a suplementação da vitamina D tem sido administrada com mais constância em virtude do envelhecimento da população. A sua deficiência está correlacionada com doenças crônicas, sendo em população idosa, com presença da osteoporose e com suscetibilidade a fraturas em especial no quadril que são mais preeminentes nessa idade. Clinicamente, a diminuição da vitamina D, parece ser uma situação de risco por conta do envelhecimento (MARQUES et al, 2010).

Alguns estudos relatam a grande prevalência da deficiência de vitaminas D, vitamina E, cálcio, fósforo, magnésio nos idosos tanto em mulheres quanto em homens. O consumo insuficiente dessas vitaminas e minerais na alimentação no dia a dia faz com que a deficiência desses componentes seja principalmente por não ingerir os alimentos ideais ricos nesses constituintes, e assim acaba por gerar os problemas de saúde relacionados, acarretando desnutrição e desenvolvimento de doenças (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

Em pesquisas comparando as quantidades ingeridas desses micronutrientes, foi

possível verificar, por exemplo, a grande totalidade nas diferentes regiões do país, a falta do consumo adequado da vitamina D. Sendo que a região Norte teve um maior consumo em relação às outras regiões, porém, ainda assim com uma enorme deficiência da vitamina. Esse referencial foi devido ao alto consumo de pescados por essa região, visto que alimentos como peixes contém grande quantidade de vitamina D (BUENO; CZEPIELEWSKI 2008).

Em julho de 2002, foi publicada a Portaria SAS nº 470 que aprova, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Osteoporose –, Bisfosfonados, Calcitonina, Carbonato de Cálcio, Vitamina D, Estrógenos e Raloxifeno. Contém o conceito geral da doença, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão/exclusão de pacientes no protocolo de tratamento, esquemas terapêuticos preconizados para o tratamento da osteoporose e mecanismos de acompanhamento e avaliação desse tratamento. É de caráter nacional, devendo ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos estados, do Distrito Federal e dos municípios, na regulação da dispensação dos medicamentos nele previstos (BRASIL, 2014).

O processo de envelhecimento passa por transformações ao longo da vida, os órgãos e o sistema do corpo humano passam por transformação que desenvolve afecção trazendo riscos ao indivíduo. Com o envelhecimento em primeira mão há perda de tecido cutâneo, exposição ao sol com menos frequência, atividades físicas mais reduzidas, pouco movimento o que torna as pessoas mais isoladas devido ao seu estilo de vida. Outro fator muito importante é o aumento de gordura corporal devido a idade, a 25 (OH) é um hormônio que atravessa com facilidade a membrana das células e por consequência a uma baixa da sua biodisponibilidade. O sistema renal tem sua funcionalidade se torna mais reduzida e conseqüentemente a diminuição da 1α -hidroxilase (HOLICK et al, 2011).

Com o avançar da idade o corpo fica mais lento, a funcionalidade se torna mais reduzida, e com a ausência da vitamina D o trabalho é reduzido e os músculos perdem o fortalecimento causando quebra com facilidade da parte óssea e fraqueza ao realizar as atividades diárias (BRASIL, 2006).

Em grandes estudos populacionais, baixos níveis de vitamina D estão associados com redução de mobilidade, piora na função muscular e assim um maior risco de quedas. Os receptores da vitamina D apresentam altas concentrações em várias áreas do sistema nervoso central. Estudos epidemiológicos demonstraram que a baixa ingestão de vitamina D está associada com um declínio cognitivo, um aumento no risco da doença de Alzheimer e depressão. O mecanismo sugerido para essa associação inclui a formação e agregação β -amiloide, uma desregulação no sistema gabaérgico e um aumento no influxo de cálcio nos neurônios (MAEDA et al, 2014).

A tarefa dos profissionais que assistem ao/à idoso/a é “aprender” a lidar com as limitações decorrentes da senescência, educar e orientar os cuidadores para o estabelecimento de uma parceria, adotar esquemas terapêuticos simples (o mais freqüentemente possível) e, finalmente, maximizar a eficiência terapêutica do medicamento, minimizando o surgimento de eventos adversos (BRASIL, 2006).

Enfim, com a idade avançada, estilo de vida reduzida e uma dieta restrita é notadamente uma baixa redução significativa da vitamina D para com esses pacientes. Portanto a sua reposição depende dos fatores externos para que ocorra a recuperação e medicações prescritas corretamente para que o seu quadro permaneça estável (OLIVEIRA; VERÍSSIMO, 2015).

3.10 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

É visto que alguns pacientes que fazem o uso da vitamina D e ao fazer o exame 25 hidróxicolecalciferol não têm o aumento desejado com a suplementação prescrita, mesmo expondo ao sol e com dietas ricas em vitaminas D. Aos pacientes obesos que faz o uso de alguns medicamentos para obesidade isso pode atrapalhar e comprometer a absorção da vitamina D. O fármaco Orlistate que tem sua marca conhecida como Xenical é um inibidor da lipase pancreática e de fato compromete a absorção dos lipídios fazendo com que ocorra a perda de 50% a 70% dos lipídios nas fezes chamado indução de esteatorreia, a vitamina D nessa técnica não fica imune, o processo de inibição e de absorção ocorre na corrente sanguínea, quando isso não ocorre á perda dela juntamente com outras vitaminas lipossolúveis pelas fezes (EYLES et al, 2005).

A complexidade do regime terapêutico, o excesso de medicamentos prescritos, a duração do tratamento, o déficit de informações (doença e medicamentos), os distúrbios (cardiovasculares, hepáticos e renais), são alguns dos fatores que contribuem para a ocorrência de eventos adversos. As interações medicamentosas são causas especiais de reações adversas em que os efeitos farmacológicos de um medicamento podem ser alterados por outro(s), quando administrados concomitantemente (BRASIL, 2006).

Aos pacientes que fazem o uso da droga anticonvulsivante Fenobarbital também tem interferência na metabolização da vitamina D, pois decorre um aumento na degradação da vitamina D ativa, onde o citocromo P450 induz o sistema da enzima microsomal e com esse mecanismo ocorre a perda da densidade óssea mineral (MECHICA, 1999).

Na classe medicamentosa colestiramina há retardo do medicamento, pois a

colestiramina impede a absorção da Vitamina D. Como a colestiramina se une aos sais biliares, ocorre a interrupção na formação dos quilomícrons, havendo diminuição na absorção de gorduras e vitaminas lipossolúveis. No grupo dos glicocorticóides ocorre a inibição e reabsorção de cálcio no túbulo renal e também a absorção de cálcio no intestino por um mecanismo independente da vitamina D, ocorre a diminuição do transporte ativo transcelular e a captação normal de cálcio, ocorrendo também a perda da síntese e proteínas ligadoras de cálcio. Os glicocorticóides são sintetizados pelo colesterol, possui uma rápida absorção pelo TGI (COLESTIRAMINA, 2015).

Os corticosteróides é uma classe farmacológica e seu uso é indicado para o tratamento de artrite, asma, alergias e outras condições inflamatórias, estudos evidenciam que o uso prolongado por mais de três meses é um fator medicamentosos que ocorre aumento de riscos de perda óssea e fraturas (ABC, 2021). Com o uso dos corticóides há alteração no metabolismo ósseo, ocorrendo uma ativação nas células que auxiliam na reabsorção óssea e promovendo a apoptose das células que auxiliam na produção da matriz óssea. É importante ressaltar que é uma medicação que diminui a absorção de vitamina D e cálcio pelo intestino delgado e ocorre o aumento da eliminação pelos rins de cálcio (DSM, 2019).

Os medicamentos antidiabéticos tiazolidinedionas estão associados a fraturas e à baixa densidade mineral óssea (DMO), especialmente em mulheres. Foi relatado que a ingestão dietética de nutrientes críticos para a saúde óssea, incluindo vitamina D, é insuficiente em pacientes com T2DM em tratamento com antidiabéticos. O tratamento combinado de vitamina D3 e pioglitazona pode ser mais eficaz na melhora da DMO e do metabolismo ósseo do que a vitamina D ou a pioglitazona isoladamente em pacientes com nefropatia diabética tipo 2 (observa-se que pacientes com síndrome nefrótica são predispostos à doença óssea, que resulta de desequilíbrios do metabolismo de cálcio e vitamina D). O indivíduo com diabetes tipo 2 tem maior propensão de ser obesos onde ocorre a deficiência de vitamina D, pois apresenta uma resistência insulínica, pois o homônio na consegue transportar a glicose para dentro da célula e a vitamina D age reduzindo a resistência insulínica. A saúde óssea também demonstrou estar comprometida em pacientes que usam inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ZANINELLI, 2018).

3.11 REPOSIÇÃO DA VITAMINA D NOS CASOS ESPECIAIS

3.11.1 Osteoporose

O uso contínuo da vitamina D em pacientes que apresentam um quadro de osteoporose mostrou uma melhora significativa no tratamento da doença e o risco de fraturas teve uma redução relevante. O protocolo recomendado, se dá basicamente por meio de uma dieta equilibrada e medicamentos à base de vitamina D. Recomenda-se níveis plasmáticos para controle da doença valores de 25(OH) vitamina D plasmático acima de 30 ng/mL (MAEDA et al, 2014).

3.11.2 Vitamina D e o sobrepeso

A obesidade é uma doença não transmissível, caracterizada por um acúmulo de gordura corporal em grande quantidade, que pode trazer danos a saúde com perda considerável da qualidade de vida do indivíduo. É uma desordem nutricional que está presente em países em desenvolvimento e desenvolvidos. Em relação aos níveis de vitamina D em pessoas com sobrepeso, é importante observar que uma maior dose deve ser administrada para esses indivíduos, devido ao alto índice de gordura corpórea sendo a vitamina D absorvida através desta camada lipossolúvel (WANDERLEY, 2010).

Os pacientes com idades mais avançadas e que estiverem dentro da faixa de sobrepeso terá uma suplementação individual, devido aos fatores de risco pela idade e o sobrepeso, levando a uma maior deficiência de vitamina D, um tratamento supervisionado deve ser levado em consideração nesses casos (MOURA, 2019).

3.11.3 Vitamina D e o Diabetes Mellitus Tipo 2

O diabetes Mellitus tipo 2 está cada vez mais presente na população, principalmente entre os idosos e, por ser uma doença silenciosa muitas vezes acaba passando despercebida inicialmente. As principais causas dessa doença são os fatores externos como alimentação e a pré-disposição genética que é mais associado ao diabetes tipo 1. Pessoas com perfil de obesidade, idade avançada, possui maiores chances de desenvolver o diabetes tipo 2, visto que há indícios que esses indivíduos são mais propensos a terem deficiências de vitaminas, entre

elas a vitamina D, que é envolvida no metabolismo da insulina (MACHADO, 2014).

A insuficiência de cálcio e de vitamina D pode ter influência negativa na glicemia, gerando assim um aumento dessa glicose. Nem sempre há o discernimento quando realmente existe os níveis baixos de vitamina D associados a obesidade e aos índices glicêmicos, mas segundo dados de pesquisas envolvendo essas doenças, quando há reposição da vitamina D, há também uma melhora do metabolismo da insulina, ou melhor, uma maior funcionalidade das células beta pancreáticas, e maior sensibilização da insulina (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

A insulina é produzida pelas células beta presentes no pâncreas e são responsáveis pelo transporte de glicose do sangue para os tecidos, onde a glicose será utilizada para a produção de ATP energizando as células para as atividades funcionais diariamente. Assim, com o auxílio da suplementação com vitamina D, sugere-se que há uma redução do risco de desenvolvimento da diabetes tipo 2 (CONITEC, 2020).

3.11.4 Vitamina D e o Sistema Imunológico

A vitamina D tem função na homeostase do cálcio na formação e na reabsorção óssea, além de apresentar efeitos positivos nas células imunomoduladoras do sistema imunológico. A vitamina D não só previne como trata as doenças autoimunes e apresenta um efeito positivo terapêutico em algumas doenças. As doenças autoimunes associadas a deficiência de vitamina D são: diabetes mellitus insulino-dependente (DMID), esclerose múltipla (EM), doença inflamatória intestinal (DII), lúpus eritematoso sistêmico (LES), artrite reumatoide (AR), encefalite autoimune (EAI), tireoide autoimune (DTA) (MARQUES, 2010).

Tem-se algumas funções principais da vitamina D no sistema imunológico, e entre as principais pode-se destacar: regulação, diferenciação e ativação de linfócitos CD4; as células T reguladoras (Treg) passam a ter um número maior de funções; inibição *in vitro* da diferenciação de monócitos em células dendríticas; as citocinas reduzem a sua produção nas citocinas interferon-g, IL-2 e TNF-a, a partir de células Th1 e estímulo da função células Th2 helper; inibição da produção de IL-17 a partir de células Th1720 e estimulação de células T NK *in vivo* e *in vitro* (AMADO; EGEEA; OTA, 2015).

O idoso apresenta o seu sistema imunológico mais lento por conta da idade, e, por isso, uma resposta imune menos efetora, uma vez que suas células de defesa como os linfócitos vão perdendo a capacidade de responder a estímulos externos, o que torna a pessoa mais frágil e mais propensas as doenças (ABREU, 2019).

3.12 PAPEL DO FARMACÊUTICO NO CONSUMO DA VITAMINA D E FARMACOTERAPIA

O papel do farmacêutico está cada dia mais importante na sociedade por ser um profissional que atua em vários campos, na atenção e assistência farmacêutica. Dentro das farmácias comunitárias ele faz a análise das prescrições feitas pelos profissionais habilitados, contribuindo de maneira significativa para a redução de erros no momento da dispensação, evitando a piora dos pacientes e nos eventuais gastos prescindíveis. A vitamina D em despropósito acarreta hipercalcemia, hipercalciúria e hiperfosfatemia que ocasiona fraqueza, acúmulo de cálcio nos tecidos moles, possível coma até a morte. O seu uso deve ser feito quarenta minutos antes do almoço, geralmente uma vez na semana para que ocorra um maior nível dessa vitamina no sangue e assim diminuir nos gastos com a suplementação (VOGESER, 2010).

Contudo, é de grande valia ter um profissional habilitado para auxiliar os pacientes nas dúvidas recorrentes do dia-a-dia dentro do estabelecimento de saúde. Destaca-se ainda que a dispensação de medicamentos orientada possa garantir a qualidade da atenção farmacêutica, no intuito de aperfeiçoar a terapia medicamentosa, promover a saúde, o bem-estar, a prevenção de doenças e, finalmente, garantir a melhora da vida do paciente. Uma dispensação de qualidade está condicionada a um diagnóstico adequado, uma prescrição baseada em evidência, com a eleição dos medicamentos mais adequados e às doses corretas. Neste sentido, a qualidade na dispensação brinda a informação e apoio para o logro dos objetivos terapêuticos pelo paciente, incluindo não só o uso racional dos medicamentos, mas também a promoção de estilos de vida saudáveis e o autocuidado (BRASIL, 2012).

A Resolução nº 585/13 do Conselho Federal de Farmácia regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico com o objetivo de promover, proteger e recuperar a saúde do paciente enfermo. O acompanhamento farmacoterapêutico se enquadra como um serviço clínico executado por um farmacêutico e visa ajudar o paciente a fazer o uso correto de medicamentos para garantir a sua saúde, bem-estar e qualidade de vida (LEONARDI, 2018).

O acompanhamento farmacoterapêutico integra o conjunto de práticas da atenção farmacêutica e busca os melhores resultados da farmacoterapia a partir de uma assistência próxima sobre uso correto do uso dos medicamentos, monitoramento frequente do tratamento e foco nas necessidades clínicas individuais do paciente. Nos países desenvolvidos a Atenção Farmacêutica já uma realidade que tem mostrado bons resultados para a saúde dos pacientes

que possuem doenças crônicas. No Brasil nos últimos anos, a estruturação da assistência farmacêutica no SUS vem sendo considerada uma estratégia para o aumento e a qualificação do acesso da população aos medicamentos essenciais. Para contribuir a esta estruturação, a Lei Federal nº 13.021/2014 estabeleceu que as farmácias de qualquer natureza, inclusive as públicas, precisam de assistência farmacêutica para todo horário de funcionamento. (PEREIRA; FREITAS, 2008; CRF/RS, 2020).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A vitamina D embora denominada vitamina, conceitualmente trata-se de um pré-hormônio muito importante que auxilia tanto no metabolismo ósseo do corpo como participa de outras funções para que o corpo se mantenha em equilíbrio. A sua carência pode provocar: a diminuição da absorção de cálcio, desencadeando uma desmineralização óssea; raquitismo em criança e osteomalacia (patologia assintomática a qual pode provocar dores nos ossos e muita fraqueza muscular) em jovens, adultos e idosos.

Pesquisas apontam que as baixas concentrações séricas de 25(OH)D causam uma multiplicidade de complicações agudas e crônicas. Portanto, deve-se salientar que, estudos randomizados não confirmam que o aumento das concentrações séricas de 25(OH)D possa alterar a estado clínico das patologias apresentadas, mas há o melhoramento da sintomatologia associadas a essas patologias.

A suplementação da vitamina D é essencial, pois a sua baixa concentração pode acarretar afecção que pode progredir e levar a um estado mais delicado por conta desse déficit. Com as doses séricas adequadas o paciente tem uma melhor qualidade de vida, pois com o avanço da idade existem fatores que são submetidos a mudar seu estilo de vida, principalmente pelo envelhecimento.

No cenário atual há uma problemática nunca vista antes, a preocupação em uma exposição maior à radiação UVB e a suplementação adequada para que não contraia nenhuma patologia, portanto deve haver uma preocupação na quantidade aquedada, pois uma dose muito acima do permitido ao paciente pode comprometer seu sistema renal e trazer riscos maiores a sua saúde principalmente à saúde do idoso.

Os idosos fazem uso de muitos medicamentos, o que os tornam mais arriscado a apresentarem problemas relacionados ao uso de medicamentos. Para que essa problemática seja reduzida, a atuação farmacêutica garante a adesão ao tratamento com as devidas orientações farmacológicas, tendo um papel relevante dentro da Atenção Farmacêutica. O acompanhamento farmacoterapêutico preconiza um atendimento humanizado com maior tempo com o paciente a fim de investigar a sua patologia, garante uma melhor adesão ao tratamento, identifica as reações adversas, auxiliar nas dificuldades que o paciente apresenta em identificar a receita, posologia de cada paciente que foi prescrito. Além de auxiliar nos parâmetros bioquímicos e fisiológicos, como verificação da pressão arterial, teste de glicemia, controle de peso e as orientações farmacêuticas com o devido acompanhamento farmacêutico.

REFERÊNCIAS

ABCD – Associação Brasileira de Colite Ulcerativa e Doença de Crohn. **Perda óssea pode ficar maior devido à DII.** São Paulo, 2019.

ABREU, R. Sistema imunológico do idoso: entenda os efeitos da velhice. **Saúde e bem estar**, 2019. Disponível em: <<https://medicinaortomolecularbh.com.br/sistema-imunologico-do-idoso/>>.

AMADO, E. T.; EGEEA, R.; OTA, C. **Vitamina D associada ao sistema imunológico.** Evento de iniciação científica – EVINCI, v.1, n.3, 2015.

AMORIM, S. S. et al. Intoxicação por vitamina d em paciente idosa: Relato de caso. **Geriatr. Gerontol. Aging.:** São Paulo, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Envelhecimento e saúde da pessoa idosa.** Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica – Brasília, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia alimentar para a população brasileira: Promovendo a Alimentação Saudável.** Secretaria de Atenção à Saúde – Brasília, 2008.

BRASIL. Portaria nº 224, de 26 de março de 2014. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose. Ministério da Saúde, 2014.

BUENO, A. L.; CZEPIELEWSKI, M. A. A importância do consumo dietético de cálcio e vitamina D no crescimento. **J. Pediatr.:** Rio de Janeiro, 2008.

CASTRO, L. C. O sistema endocrinológico vitamina D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v.55, n.8, p. 566-575, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0004-27302011000800010>>. Acesso em: 25 de nov. de 2021.

CANUTO, J. M. P. Fatores de risco associados à hipovitaminose D em indivíduos adultos infectados pelo HIV/aids. **Arch Endocrinol Metab.**, Maceió-AL, 2014.

CONITEC. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 2.** Brasília, 2020. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/20201113_Relatorio_PCDT_565_Diabeto_Mellito_Tipo_2.pdf. Acesso em: 15 de nov de 2021.

CONSELHO FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (CRF/RS). Orientação Técnica: Você conhece a assistência farmacêutica no SUS? [on-line]. Disponível em: <https://www.crf.rs.org.br/noticias/voce-conhece-a-assistencia-farmacautica-no-sus>, publicado em 16/09/2020.

CRUZ, V. M. S.; FIGUEIREDO, F. G. A importância da vitamina D para saúde dos idosos. **Braz. J. Hea. Rev.**, Curitiba, v. 3, n. 6, p.18476-18487, 2020.

CHAUHAN, K.; SHAHROKHI, M.; HUECKER, M. R. **Vitamin D.** 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441912/>>. Acesso em: 29 nov. 2021.

COLESTIRAMINA: pó. Responsável Técnico: Dra. Elizabeth M. Oliveira. França: FARMEA – 10 rue Bouché Thomas, 2015. 1 bula de remédio. Disponível em: <https://www.bms.com/assets/bms/brazil/documents/hcp/bula-profissional-saude/QUESTRAN%20LIGHT_P%C3%93%20ORAL_VPS4_Rev0515-new.pdf>. Acesso em: 02 de Dez. de 2021.

DELUCA, H. F. **History of the discovery of vitamin D and its active metabolites.** BoneKey Reports, 2014. doi:10.1038/bonekey.2013.213. Acesso em: 12 de Nov. de 2021.

EYLES, D.W.; et al. Distribution of the vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in human brain. **J Chem Neuroanatomy**, p. 21-30, 2005.

GALVÃO, L.O. et al. **Considerações atuais sobre a vitamina D.** Brasília Med, p.324-332, 2013. Disponível em: <<http://rbm.org.br/details/113/pt-BR/consideracoes-atuais-sobre-a-vitamina-d>>. Acessado em 23 de abril de 2021.

GUERRA, V. et al. Hipercalcemia e prejuízo de função renal associados à intoxicação por vitamina D: relato de caso. **J. Bras. Nefrol.**, 2016.

HOLICK, M.F.; et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **J Clin Endocrinol Metab**, p. 1911–30, 2011.

JUNIOR, E. P. S. Epidemiologia da deficiência de vitamina D. **Revista Científica do ITPAC**, Araguaína, v.4, n.3, 2011.

KRATZ, D. B.; SILVA, G. S.; TENFEN, A. Deficiência de vitamina D (25OH) e seu impacto na qualidade de vida: uma revisão de literatura. 2018. DOI: 10.21877/2448-3877.201800686. Acesso em: 25 Nov. 2021.

LEONARDI, E. **Resolução 585/13 do CFF interpretada e comentada.** Disponível em: <<https://ictq.com.br/varejo-farmaceutico/829-resolucao-585-sobre-as-atribuicoes-clinicas-do-farmaceutico-comentada>>.

MAEDA, S. S. et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 58, n. 5, p. 411-433, 2014.

MACHADO; JUNIOR; MARINHEIRO. Vitamina D e diabetes mellitus, suas epidemias e o envelhecimento. O que há de novo?. **Elsevier**. Rio de Janeiro, 2014. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/10016/2/1-s2.0-S1413208714000405-main.pdf>. Acesso em: 15 de nov de 2021.

MARQUES, C. D. L. et al. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 1, p. 67-80, 2010.

MARTINS e SILVA, J. Breve História do Raquitismo e da Descoberta da Vitamina D: artigo de revisão. **Acta Reum Port**. n.32, p. 205-229, 2007.

MECHICA, José B. Raquitismo e osteomalacia. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 43, n. 6, p.457-466, 1999.

MIRANDA, G. M. D.; MENDES, A. C. G.; SILVA, A. L. A. O envelhecimento populacional brasileiro: desafios e consequências sociais atuais e futuras. **Rev. Bras. Geriatria. Gerontol.**, 2016. Acesso em: 02 de Dez. de 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 2. **Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde**, Brasília, 2020.

MOURA, A. P. **Qual é a relação da vitamina D com a obesidade?**. Rio de Janeiro, 2019. Disponível em: <<https://cuidadospelavida.com.br/saude-e-tratamento/obesidade/vitamina-d-obesidade>>. Acesso em: 30 nov. 2021.

NORMAN, A.W. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. **Am J Clin Nutr.**, 2008.

OLIVEIRA et al. Vitamina D e dor crônica em Idoso. **Artigos de Revisão**. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1806-00132013000300015>. Acesso em: 14 de nov de 2021.

OLIVEIRA, D.F.M.; VERÍSSIMO, M.T. **A vitamina D nos idosos**. 2015. Disponível em: <https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/31446/1/Tese_A%20vitamina%20D%20nos%20idosos.pdf>. Acesso em: 23 de abril de 2021.

PETERS, B. S. E.; MARTINI, L. A. **Funções Plenamente Reconhecidas de Nutrientes: Vitamina D**. Internacional Life Sciences Institute do Brasil, São Paulo: ed.2, v. 2, 2014.

PEREIRA, L. R. L.; FREITAS, O. A evolução da Atenção Farmacêutica e a perspectiva para o Brasil. **Rev. Bras. Cienc. Farm.**, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, São Paulo, 2008.

PREMAOR, M. O.; FURLANETTO, T. W. Hipovitaminose D em adultos: entendendo melhor a apresentação de uma velha doença. **Arq Bras Endocrinol Metab**, 2006.

PLUDOWSKI, P., et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. **Endokrynol Pol**, p. 319-327, 2013.

RADOMINSKI, S.C. et al. Osteoporose em mulheres na pós-menopausa. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 44, n. 6, p. 426-434, 2004. Disponível em:

ROSS, A.C.; et al. Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What clinicians need to know. **J Clin Endocrinol Metabl.**, 2011.

SIZAR, O. et al. Vitamin D Deficiency. StatPearls, 2021. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532266/>>. Acesso em: 13 de Out. de 2021.

VOGESER, M. Quantification of circulating 25-hydroxyvitamin D by liquid chromatography - tandem mass spectrometry. **J Steroid Biochem Mol Biol**, p.565-73, 2010.

ZANINELLI, D. Vitamina D tem novos valores de referência. **PEBMED**, 2018. Disponível em: <<https://pebmed.com.br/vitamina-d-tem-novos-valores-de-referencia/>>.