

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

TERESA MIKA YOSHIMURA MORIZAKI

CONCEITOS ATUAIS DE VITAMINA D E CÁLCIO

CURITIBA

2012

TERESA MIKA YOSHIMURA MORIZAKI

## CONCEITOS ATUAIS DE VITAMINA D E CÁLCIO

Monografia apresentada como requisito para conclusão do curso de Especialização em Endocrinologia Pediátrica, Departamento de Pediatria, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Rosana Marques Pereira

CURITIBA  
2012

## RESUMO

Os conhecimentos a respeito das funções biológicas da vitamina D aumentaram grandemente nas últimas décadas. O raquitismo, como causa da deficiência de vitamina D, tornou-se uma doença histórica, no período da Revolução Industrial, quando surtos da enfermidade foram relatados em crianças, em diversas cidades da Europa e Estados Unidos. Porém seu tratamento efetivo só se estabeleceu em 1924, com a descoberta de que alimentos irradiados eram eficientes para a cura do raquitismo. Também são reconhecidas a osteomalácia e a osteoporose como repercussões da deficiência de vitamina D na população adulta. Além do papel bem estabelecido, sobre o metabolismo ósseo, atualmente estuda-se seu papel sobre doenças crônicas, em especial cânceres, diabetes, hipertensão e outras doenças autoimunes. A formação da vitamina D inicia-se através da incidência da luz solar (fotons UVB) sobre a pele e a fotoconversão da 7-deidrocolesterol em coledalciferol. Sua forma ativa é formada pelas hidroxilações sucessivas, no fígado e nos rins. Sua função metabólica estabelece-se pelo aumento de absorção de cálcio e fosfato no intestino, regulação da remodelação óssea, além da reabsorção destes elementos nos rins. A definição de deficiência de vitamina D em crianças não apresenta consenso, porém seus valores costumam variar entre 11 ng/ml a 15 ng/ml, dependendo das variáveis adotadas nos estudos. A recomendação atual de suplementação de vitamina D encontra-se entre 200 a 400 UI/dia. A preocupação em relação ao risco de cânceres de pele tem limitado a fotoconversão natural da vitamina D, através da exposição solar. Além disso, idade, conteúdo de melanina, uso de fotoprotetores, altas latitudes, horário do dia e cobertura corpórea são outros fatores limitantes da fotoconversão adequada. Estudos epidemiológicos, experimentais e estudos de coorte e de caso-controle têm relacionado deficiência de vitamina D e risco de morte por cânceres e outras doenças crônicas, porém dados ainda são divergentes e assunto de grande polêmica.

Palavras-chave: Vitamina D, raquitismo, osteomalácia, osteoporose, 7-deidrocolesterol, coledalciferol, fotoconversão.

## ABSTRACT

The knowledge about the biological functions of vitamin D increased greatly in recent decades. Rickets as a cause of vitamin D deficiency has become an historical disease, during the Industrial Revolution, when outbreaks of the disease were reported in children in several cities in Europe and the United States. But its effective treatment was established only in 1924, with the finding that irradiated food was efficient to healing rickets. Osteomalacia and osteoporosis are also related to vitamin D deficiency in adults. Besides the well-established role on bone metabolism, recent studies suggest the role of vitamin D in the pathogenesis of chronic diseases, especially cancers, diabetes, hypertension and other autoimmune diseases. The formation of the vitamin D is initiated by the sunlight (UVB photons) on the skin and photo conversion of 7-dehydrocholesterol in cholecalciferol. Its active form is formed by successive hydroxylation in the liver and kidneys. Its metabolic function is established by increased absorption of calcium and phosphate in the gut, regulation of bone remodeling, and the resorption of these elements in the kidneys. The definition of vitamin D deficiency in children has no consensus, although the values tend to vary between 11 ng / ml to 15 ng / ml, depending on the variables adopted in the studies. The current recommendations of vitamin D is between 200-400 IU / day. Concern about the risk of skin cancers has limited natural photo conversion of vitamin D through sun exposure. In addition, age, melanin content, use of sunscreens, high latitude, time of day and body covering are other factors affecting the photo conversion appropriate. Epidemiological, experimental and cohort studies and case-control have linked vitamin D deficiency and risk of death from cancers and other chronic diseases, but data are still conflicting and the subject of great controversy.

Keywords: Vitamin D, rickets, osteomalacia, osteoporosis, 7-dehydrocholesterol, cholecalciferol, photo conversion.

## SUMÁRIO

1 Introdução .....	6
2 Fisiologia da Vitamina D.....	7
3 Fisiologia da absorção do cálcio .....	8
4 Fontes de vitamina D .....	9
5 Fontes de cálcio .....	9
6 Recomendações de vitamina D e cálcio .....	10
7 Definição de deficiência de vitamina D.....	11
8 Fatores que alteram a produção cutânea de vitamina D .....	12
9 Consequências da deficiência de vitamina D e cálcio.....	13
10 Ações não metabólicas da vitamina D .....	13
11 Comentários .....	14
Referências .....	16

## 1 INTRODUÇÃO

Durante a Revolução Industrial, entre séculos XVI e XVII, houve maciças migrações de famílias do campo em direção às cidades industrializadas, com o intuito de prover a crescente demanda de mão de obra. Grande número de pessoas passaram a habitar moradias inadequadas, muito próximas umas das outras e sem incidência solar, esta também prejudicada pela densa cortina de fumaça proveniente da queima de combustíveis orgânicos<sup>(1)</sup>.

Aos poucos, observou-se um surto de crianças com deformidade ósseas e retardo de crescimento, sendo esta enfermidade reconhecida como raquitismo<sup>(1)</sup>. Esta condição clínica já era conhecida desde a época de Galeno, porém não com incidência tão pronunciada.

Vários autores relataram situações semelhantes em diversas cidades industrializadas da Europa e dos Estados Unidos, ao passo que, no início do século XX, havia relatos de que cerca de 80% das crianças vivendo sob tais condições apresentavam essas deformidades ósseas<sup>(1)</sup>.

Sniadecki (1822), foi o primeiro autor a reconhecer a falta de exposição solar como causa do raquitismo<sup>(1,2)</sup>. Huldshinsky (1919) tratou crianças afetadas pelo raquitismo com exposição a lâmpadas de mercúrio, obtendo sucesso. Posteriormente, Hess e Unger (1921), trataram crianças afetadas através da exposição solar e comparou-as a crianças não tratadas. Seguindo este raciocínio, Steenbock (1924), propôs o uso de alimentos irradiados, com radiação ultravioleta B (UVB), o que erradicou o raquitismo onde a prática fora adotada. Após estes eventos, seguiu-se um período de grande euforia, sendo a vitamina D considerada o novo milagre. Havia suplementação de diversos alimentos, como leite e derivados, pasta de amendoim, salsichas, refrigerante, e até bebidas alcoólicas. Porém o excesso de fortificação destes alimentos levou a casos de intoxicação em crianças, o que banuiu a utilização desta prática em vários lugares da Europa<sup>(1)</sup>.

Aperlly (1941) fora o primeiro autor a relacionar a incidência de câncer de cólon em pessoas vivendo em altas latitudes (baixa incidência de luz solar)<sup>(3)</sup>. Estas idéias iriam ressurgir na década de 80 do século passado, com os trabalhos dos irmãos Garland<sup>(4)</sup>, epidemiologistas, que propuseram a hipótese de risco de morte por cânceres (cólon, mama, rins, bexiga, ovário e endométrio) em pessoas vivendo

em áreas de alta latitude (Boston, Chicago, Cleveland) quando comparados a dados de indivíduos residindo em locais de baixa latitude. Correlacionaram estes dados a índices de radiação solar, e por conseguinte, a níveis de vitamina D, estimulados pela fotoconversão.

A era moderna da vitamina D iniciou-se entre 1965-70, quando se caracterizou molecularmente a forma ativa da vitamina D e de seu receptor, dando início a uma nova série de trabalhos, novos conhecimentos e grandes controvérsias.

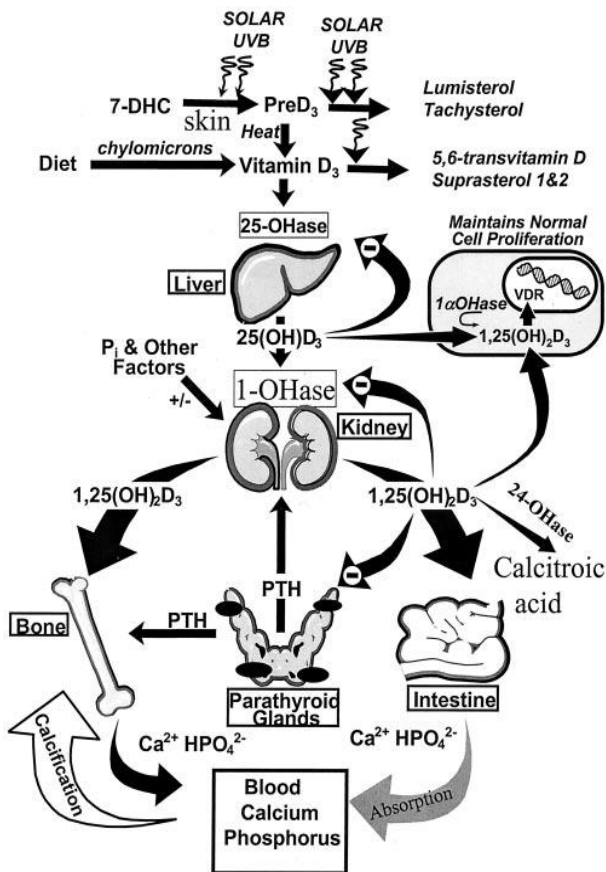
## 2 FISILOGIA DA VITAMINA D

A formação de vitamina D inicia-se através da penetração de fótons de UVB, mais precisamente entre 290 a 315 nanômetros, sobre as células da camada epitelial. Neste comprimento de onda, há conversão da 7-deidrocolesterol (pré-vitamina D<sub>3</sub>), presente na membrana plasmática das células epiteliais, em pré-colecalciferol (pré-vitamina D<sub>3</sub>). Esta, devido a sua natureza instável, isomeriza espontaneamente a colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>).

Além disso, o *pool* de vitamina D<sub>3</sub> pode advir através de alimentos naturais, alimentos fortificados por suplementação ou compostos vitamínicos com vitamina D<sub>3</sub> (colecalciferol) e vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol).

Uma vez formada ou ingerida a vitamina D, esta sofrerá duas hidroxilações sucessivas, a primeira no fígado, pela 25-hidroxilase, originando a 25-OH vitamina D<sub>3</sub> (ou calcidiol), e posteriormente nos rins, por ação da 1 $\alpha$ -hidroxilase, originando por fim a forma ativa da vitamina D: 1,25 OH vitamina D<sub>3</sub>, ou calcitriol<sup>(1)</sup>.

Sua ação efetiva ocorre com a interação com seu receptor intranuclear (VDR), formando um heterodímero, que ao ligar-se ao elemento responsivo à Vitamina D (VDRE), promove a transcrição de elementos que serão responsáveis pelos efeitos celulares, como transporte de cálcio, controle do metabolismo ósseo, regulação da proliferação e diferenciação celular<sup>(1)</sup>.



**FIGURA 1.** Representação esquemática da produção cutânea da vitamina D, de seu metabolismo e regulação da homeostase do cálcio e crescimento celular.

**Fonte:** Holick, M. F. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*, v. 80, p. 1678S - 1688S, 2004

A vitamina D é essencial para promover a absorção intestinal de cálcio e para manter níveis séricos adequados de cálcio e fósforo e manter a homeostase da remodelação óssea, realizada pelos osteoblastos e osteoclastos, prevenindo doenças ósseas, como raquitismo, osteomalácia e osteoporose.

Além deste papel fundamental e já extensivamente estudado, a vitamina D tem sido focada atualmente quanto a modulação neuromuscular, função autoimune e prevenção de outras doenças crônicas, como hipertensão, diabetes, artrite reumatóide, psoríase, doença de Crohn e neoplasias<sup>(4,5,6,21)</sup>.

### 3 FISIOLÓGIA DA ABSORÇÃO DO CÁLCIO

O cálcio é absorvido de forma passiva e ativa no intestino, sendo este último processo intermediado pela vitamina D ativa. Quando níveis de cálcio dietético são



insuficientes, ou há deficiência de vitamina D, ocorre diminuição dos níveis séricos de cálcio, que ativa a produção de paratormônio (PTH). Este tem a capacidade de mobilizar cálcio e fosfato dos ossos, aumentar a reabsorção renal de cálcio e diminuir a reabsorção de fosfato, causando um desbalanço entre os dois elementos, o que também contribui para uma mineralização defeituosa<sup>(2)</sup>.

#### **4 FONTES DE VITAMINA D**

Poucos alimentos contêm vitamina D, como peixes (salmão, atum, cavala) e óleo de fígado de peixes. Já queijo, ovos e fígado possuem quantidades menores da vitamina. Pode ainda ser encontrada em alimentos enriquecidos, como leite, suco de frutas, cereais, e ainda em suplementos vitamínicos<sup>(8)</sup>. Porém 90% ou mais da vitamina D é obtida através da exposição solar, com grande capacidade de produção (10.000 UI/20 minutos)<sup>(2,4)</sup>. Não há risco de intoxicação por exposição solar, pois o excesso de calcidiol é convertido em formas inativas da vitamina D<sub>3</sub> (lumisterol e taquisterol). O mesmo não ocorre com suplementação oral, como já relatado por vários autores, principalmente com doses que excedam 10.000UI/dia e que se manifestam quando os níveis de 25-OH Vitamina D superam 100-150 ng/ml<sup>(9)</sup>. A exposição solar excessiva sabidamente é um fator importante no desenvolvimento de cânceres de pele, melanoma e não-melanoma, portanto torna-se uma preocupação pertinente de pediatras e da família, em relação às crianças e aos adolescentes, ao longo de suas vidas. A exposição solar, apesar de acessível, está prejudicada por diversos fatores, como período do ano (estações), latitude geográfica, horário do dia, cobertura corpórea, fumaça/poluição, conteúdo de melanina e uso de proteção solar.

#### **5 FONTES DE CÁLCIO**

Encontrado no leite e seus derivados, fórmulas infantis e de soja enriquecida, peixes oleosos, grãos e vegetais (couve, espinafre, brócolis).

Sua biodisponibilidade sofre influência da presença de certos compostos, como oxalatos, fitatos, fibras, gorduras e proteínas, que atrapalham sua absorção e conseqüentemente alteram sua biodisponibilidade. Já a presença de ácido ascórbico e lactose aumentam sua absorção<sup>(11, 12)</sup>.

## **6 RECOMENDAÇÕES DE VITAMINA D E CÁLCIO**

Não existe consenso geral quanto a recomendação da suplementação de vitamina D em crianças, pois estudos baseiam-se em diferentes parâmetros, como níveis de PTH, calcitonina, níveis séricos de cálcio, número de fraturas ósseas ou mesmo sinais de raquitismo. Atualmente os valores de referência oscilam entre 200 IU a 400 UI/dia, este último recomendado de Associação Americana de Pediatria, em 2008, pela segurança de suplementação nestes níveis<sup>(11, 13)</sup>.

Para Sociedade Brasileira de Pediatria (2006), não há necessidade de suplementação de vitamina D em bebês nas seguintes situações: lactentes amamentados ao peito, com exposição solar regular ou naqueles que recebem fórmula infantil com volume superior a 500 ml/dia (o que proveria cerca de 200 UI/dia).

Para demais situações, recomenda-se 200 UI/dia. Porém vários autores questionam esta dose como insuficiente, e preconizam a suplementação da vitamina D isolada de outras vitaminas<sup>(14)</sup>. Quanto à exposição solar, recomenda-se a partir da segunda semana de vida, de 30 minutos a 2 horas/semana, em exposições que variam de 6 a 17 minutos ininterruptos.

Estudos em adultos sugerem que doses ótimas estariam em torno de 1.000 UI/dia, seguras para suplementação, porém pouco aplicadas atualmente<sup>(15)</sup>.

Quanto a ingesta de cálcio, recomenda-se na ordem de 210 mg/dia para bebês entre 0 a 6 meses, 270 mg/dia entre 6 meses e 1 ano, 500 mg entre 1 ano e 3 anos, 800 mg entre 4 e 8 anos e 1300 mg entre 9 e 18 anos. Fatores que podem interferir nestes limites estão: idade, comportamento alimentar familiar, relação com outros hormônios<sup>(12)</sup>.

## 7 DEFINIÇÃO DE DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D

A definição dos níveis normais de vitamina D na população pediátrica ainda é um motivo de debate. Muitos trabalhos baseiam-se em dados da população adulta como referência, e através dos resultados obtidos em seus próprios trabalhos, corroboram tais dados para a população pediátrica. A American Academy of Pediatrics adota como valor de corte para deficiência de vitamina D 11 ng/ml, baseado em dados do Institute of Medicine, através dos trabalhos de Specker *et al* (1992), cujos foco eram bebês suplementados com vitamina D em três doses diferentes<sup>(28)</sup>. Docio (1998) sugere o valor de corte de 12 ng/ml, baseado na observação de que suplementação com vitamina D a partir deste nível provocava diminuição dos níveis de PTH e aumento nos níveis de 1,25 vitamina D<sup>(29)</sup>. Gordon (2001) partiu de valores de deficiência como 15 ng/ml e deficiência grave 8 ng/ml, analisando grupo de crianças e adolescentes em Boston durante as quatro estações do ano e encontrou boa correlação destes valores com hiperparatireoidismo secundário<sup>(16)</sup>. Fuleihan (2001), adotando como limite de corte para deficiência de vitamina D 10 ng/ml e insuficiência entre 10 e 20 ng/ml, encontrou boa correlação negativa com níveis de PTH<sup>(30)</sup>. Já entre adultos, há autores que consideram valores para definição de deficiência entre 8 a 15 ng/ml<sup>(14)</sup>, porém há um consenso atual em considerar valores abaixo de 20 ng/ml, baseado em biomarcadores, como PTH e taxa de absorção de cálcio<sup>(9)</sup>. Na população adulta, considera-se ainda como insuficiência valores abaixo de 30 ng/ml. Gradualmente estes valores também tem sido aplicados em Pediatria<sup>(9)</sup>.

A prevalência de deficiência de vitamina D entre crianças e adolescentes apresenta ampla variação, de 0 a 42%<sup>(16)</sup>, dependendo do valor de corte considerado, idade, estação do ano, etnia/raça, gênero, latitude geográfica, uso de suplementação, podendo chegar a extremos de prevalência de 65%, entre bebês de raça negra, habitando altas latitudes (42° N), quando utilizado valor de corte de 12 ng/ml<sup>(9)</sup>.

Condições clínicas que merecem devida atenção quanto ao risco de hipovitaminose D são os casos de crianças portadoras de doença crônica intestinal, fibrose cística, remoção cirúrgica, hepatopatias e insuficiência renal crônica<sup>(8, 9)</sup>.

## 8 FATORES QUE ALTERAM A PRODUÇÃO CUTÂNEA DE VITAMINA D

**Idade:** apesar da 7-deidrocolesterol permanecer relativamente constante ao longo da vida, a produção de vitamina D decai com a idade, de tal modo que aos 70 anos de idade, a produção de vitamina D é de apenas 25% daquela de um indivíduo de 20 anos<sup>(1, 17)</sup>.

**Melanina:** quanto maior seu conteúdo, ou seja, quanto mais escura a pele, menor a produção de vitamina D, sendo que pessoas fototipo V (indivíduo cuja pele nunca queima, sempre bronzeia), produzem somente 50% de vitamina D quando comparadas com indivíduos com pele mais clara, fototipo III (raramente queima, bronzeia moderadamente)<sup>(1)</sup>.

**Protetor solar:** reduzem em 90% a produção de vitamina D se usado fator de proteção solar 8. Com a crescente preocupação em torno do risco de câncer de pele, estudos realizados concluíram que os fatores de risco mais importantes no desenvolvimento do câncer estão: número de queimaduras solares ao longo da vida, principalmente entre 10 a 30 anos, peles fototipo I (sempre queima, nunca bronzeia) e fototipo II (queima levemente, bronzeia levemente), efélides, superfície corporal exposta, e número de *nevus*<sup>(18)</sup>.

**Latitude:** devido à incidência dos raios solares sobre a superfície terrestre, latitudes superiores a 37° recebem menor número de fótons de UVB, enquanto que em latitudes inferiores a 37° maior conteúdo de vitamina D consegue ser sintetizada.

**Horário do dia:** melhor irradiância ocorre entre 10 horas e 15 horas, período no qual recomenda-se evitar a exposição solar.

**Cobertura corpórea:** como a exposição solar é sabidamente a fonte mais importante na aquisição de vitamina D, condições socioculturais/religiosas de cobrir extensivamente o corpo leva a chance maior de desenvolver hipovitaminose D. Nestes casos, em pessoas privadas de sol, não há doses estabelecidas de suplementação. Dados sugerem alta prevalência de deficiência/insuficiência, chegando próximo a 65% em meninas turcas<sup>(19)</sup> e de 85% entre mulheres de origem árabe, vivendo na Dinamarca, que mantinham o costume de cobrir seus corpos<sup>(20)</sup>. Estas condições podem se tornar críticas, uma vez que bebês, intraútero, já estarão

submetidos a tal condição, o que pode ser agravado se não houver suplementação após o nascimento.

## 9 CONSEQUÊNCIAS DA DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D E CÁLCIO

Como consequência da deficiência de vitamina D e cálcio, desenvolvem-se doenças ósseas já citadas, como raquitismo e osteomalácia, que apesar de preveníveis, ainda ocorrem em algumas localidades do mundo ou dentro de populações específicas, como crianças afro-americanas, amamentadas ao seio e sem suplementação<sup>(9)</sup>.

Outras consequências que ocorrem são prejuízo sobre estatura final, comprometimento do pico de massa óssea e conseqüentemente risco aumentado para desenvolvimento de fraturas e osteoporose. Sugere-se que a massa óssea, em crianças prepúberes, sofra influência do gênero, grau de atividade física e de exposição solar, de modo que meninos apresentam maiores picos de massa óssea por exporem-se mais ao sol, principalmente na prática esportiva<sup>(21)</sup>.

## 10 AÇÕES NÃO METABÓLICAS DA VITAMINA D

Com o advento de pesquisas envolvendo a ação da vitamina D sobre os diversos tecidos, que não apenas o tecido ósseo ou gastrointestinal, descobriu-se que o receptor nuclear da vitamina D está presente também no pâncreas, estômago, cérebro, pele, gônadas, linfócitos T e B e macrófagos<sup>(9)</sup>. Também demonstrou-se que a 1  $\alpha$ -hidroxilase, enzima que catalisa o passo final na ativação de vitamina D, é encontrada em diversos tecidos, sugerindo um papel da vitamina D ativa na manutenção normal dos tecidos.

Dentre as ações não metabólicas da vitamina D, estudadas mais recentemente, estão sua relação com autoimunidade, como artrite reumatóide<sup>(22)</sup>, *Diabetes Mellitus* tipo 1<sup>(1, 6, 10)</sup>, nos quais se observou em modelos animais o efeito protetor da vitamina D contra o desenvolvimento do diabetes, mesmo quando a

suplementação era realizada intraútero. Estudo de coorte de nascimento, conduzido em Denver, EUA, demonstrou efeito protetor da ingestão materna de alimentos contendo vitamina D, durante a gestação, contra o desenvolvimento de anticorpos presentes no *Diabetes mellitus* tipo 1<sup>(10)</sup>. Outra coorte de nascimento, conduzido na Finlândia, acompanhou a suplementação de crianças desde seu nascimento e encontrou dados semelhantes, com menor desenvolvimento de diabetes em crianças tratadas, mesmo que irregularmente, com doses orais diárias médias de 2.000 UI<sup>(6)</sup>.

Em estudos animais, observou-se que a vitamina D ativa promove diminuição da atividade da renina nos rins, atuando também sobre células lisas arteriais, provocando seu relaxamento e diminuição da pressão arterial<sup>(23)</sup>.

Já no que se refere aos cânceres, as primeiras evidências surgiram na década de 1940, porém por muitos anos foram esquecidas. Atualmente, estudos epidemiológicos demonstram a relação do consumo de vitamina D e/ou exposição solar e sua relação inversa com cânceres de cólon/colorretal<sup>(5)</sup>, assim como câncer de próstata<sup>(24)</sup>, sugerindo que há mecanismo de controle de diferenciação e proliferação das células tumorais pela vitamina D.

## 11 COMENTÁRIOS

Ainda persistem grandes controvérsias quanto à definição de deficiência/insuficiência de vitamina D na população pediátrica, sendo que doses atualmente recomendadas podem não ser suficientes para evitar doenças metabólicas relacionadas à deficiência da vitamina D.

Quanto à relação da vitamina D e doenças crônicas, os resultados ainda são muito divergentes e até contraditórios, como o uso de altas doses de vitamina D e sua relação com aumento de risco para doenças crônicas, e outros trabalhos, com resultados opostamente contrários<sup>(26)</sup>.

As limitações mais importantes sobre esses dados são o fato de basearem-se em estudos populacionais, epidemiológicos, experimentais, e, ainda, estudos caso-controle e estudos de coorte. Outro fator de confusão seria o enfoque no desfecho de risco de morte por câncer, e não no desenvolvimento da doença, o que poderia alterar seus resultados. Outros estudos questionam até mesmo o que

consideram "controvérsia da vitamina D", questionando tanto os níveis de corte adotados, assim como a tendência de aumento dos limites da considerada deficiência de vitamina D<sup>(26)</sup>.

Sugere-se que exposição solar consciente poderia suprir as necessidades de forma adequada, porém mais estudos são necessários para definir o nível ótimo de exposição solar, especialmente em crianças, e esclarecer o real papel da vitamina D e sua correlação das doenças crônicas e autoimunes.

## REFERÊNCIAS

- 1 HOLICK, M. F. **Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease.** Am J Clin Nutr, v. 80, p. 1678S-1688S, 2004
- 2 HOLICK, M. F. **The vitamin D epidemic and its health consequences.** J Nutr, Bethesda, v.135, p. 2739S – 2748S, 2005
- 3 REICHRATH, J. **The challenge resulting from positive and negative effects of sunlight: how much solar UV exposure is appropriate to balance between risks of vitamin D deficiency and skin cancer?** Progress in Biophysics and Molecular Biology, v. 92, p. 9-16, 2006
- 4 EGAN, K. M. **Commentary: sunlight, vitamin D, and the cancer connection revisited.** International Journal of Epidemiology, v. 35, p. 227-230, 2006
- 5 WU, K.; FESKANICH, D.; FUCHS, C. S. et al. **A nested case-control study of plasma 25-hydroxivitamin D concentrations and risk of colorectal cancer.** J Nat Cancer Inst, v. 99, p. 1120-1129, 2007
- 6 HYPÖNEN, E.; LÄÄRÄ, E.; REUNANEN, A.; et al. **Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study.** Lancet, v358, p. 1500-1503, 2001
- 7 GROSS, M. D. **Vitamin D and calcium in the prevention of prostate and colon cancer: new approaches for the identification of needs.** J Nutr, v. 135, p. 326-331, 2005
- 8 DIETARY SUPPLEMENT FACT SHEET: VITAMIN D Disponível em: <http://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/> Acesso: 29/04/2008
- 9 HUH, S. Y.; GORDON, C. M. **Vitamin D deficiency in children and adolescents: epidemiology, impact and treatment.** Rev Endocr Metab Disord, Boston, v. 9, p. 161-170, 2008
- 10 FRONCZAK, C. M.; BARON, A. E.; HOFFMANN, M. **In utero dietary exposure and risk of islet autoimmunity in children.** Diabetes Care, v. 26, p. 3237-3242, 2003
- 11 GREER, F. R.; KREBS, N. F.; COMMITTEE ON NUTRITION **Optimizing bone health and calcium intakes of infants, children and adolescents,** Pediatrics, Elk Grove Village, v. 117, p. 578-585, 2006



- 12 BUZINARO, E. F.; ALMEIDA, R. N. A.; MAZETO, G. M. F. S. **Biodisponibilidade do cálcio dietético.** Arq Bras Endocrinol Metab, São Paulo, v. 50, n. 5, p. 852–860, 2006
- 13 MUNNS, C.; ZACHARIN, M. R.; RODDA, C. P. et al. **Prevention and treatment of infant and childhood vitamin D deficiency in Australia and New Zealand: a consensus statement.** Med J Aust, v. 185, n. 5, p. 268-272, 2006
- 14 GREER, F. R. **Issues in establishing vitamin D recommendations for infants and children.** Am J Clin Nutr, v. 80, p. 1759S-1762S, 2004
- 15 VIETH, R.; BISCHOFF-FERRARI, H.; BOUCHER, J. et al. **The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective.** Am J Clin Nutr, v. 85, p. 649-650, 2007
- 16 GORDON, C. M.; DEPETER, K. C.; FELDMAN, H. A.; GRACE, E.; EMANS, J. **Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents.** Arch Pediatr Adolesc Med, Boston, v. 158, p. 531-537, 2004
- 17 BANDEIRA, F.; GRIZ, L.; DREYER, P.; et al. **Vitamin D deficiency: a global perspective.** Arq Bras Endocrinol Metab, v.50, n.4, p. 640-646, 2006
- 18 BAKOS, L.; WAGNER, M.; BAKOS, R. M. et al. **Sunburns, sunscreens, and phenotypes: some risk factors for cutaneous melanoma in southern Brazil.** International Journal of Dermatology, v. 41, p. 557-562, 2002
- 19 HATUN, S.; ISLAM, O.; CIZMECIOGLU, F. et al **Subclinical vitamin D deficiency is increased in adolescent girls Who wear concealing clothing.** J Nutr, v. 135, p. 218-222, 2005
- 20 GLERUP, H.; MIKKELSEN, K.; POULSEN, L.; HASS, E.; OVERBECK, S.; THOMSEN, J.; CHARLES, P.; ERIKSEN, E. F. **Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight is limited.** Journal of Internal Medicine, v. 247, p. 260-268, 2000
- 21 JONES, G.; DWYER, T. **Bone mass in prepubertal children: gender differences and the role of physical activity and sunlight.** J Clin Endocrinol Metab, Stanford, v. 83, n. 12, p. 4274-4279, 1998
- 22 MERLINO, L. A.; CURTIS, J.; MIKULS, T. R.; et al. **Vitamin D Intake is inversely associated with rheumatoid arthritis,** v. 50, n.1, p.72-77, 2004
- 23 LI, Y. C.; KONG, J.; WEI, M.; et al. **1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> is a negative endocrine regulator of the rennin-angiotensin system.** J Clin Invest, v. 110, p. 229-238, 2002

- 24 BODIWALA, D.; LUSCOMBE, C. J.; LIU, S.; et al. **Prostate cancer risk and exposure to ultraviolet radiation: further support for the protective effect of sunlight.** *Cancer Letters*, v. 192, p. 145-149, 2003
- 25 BATAILLE, V.; WINNETT, A.; SASIENI, P. et al **Exposure to the sun and sunbeds and risk of cutaneous melanoma in the UK: a case-control study.** *European Journal of Cancer*, v. 40, p. 429 – 435, 2004
- 26 GILCHREST, B. **Sun protection and vitamin D: three dimensions of obfuscation.** *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, v.103, p. 655-663, 2007
- 27 VEIEROD, M. B.; WEIDERPASS, E.; THÖRN, M.; et al **A prospective study of pigmentation, sun exposure, and risk of cutaneous malignant melanoma in women.** *Journal of the National Cancer Institute*, v. 95, n. 20, p. 1530-1358, 2003
- 28 SPECKER, B.; MONA, L. H.; OESTREICH, A.; YIN, T.; SHUI, Q. M.; CHENG, X.; TSANG, R. **Prospective study of vitamin D supplementation and rickets in China** *The Journal of Pediatrics*, v. 120, n.5, p. 733-739, 1992
- 29 DOCIO, S.; RIANCHO, J. A.; PEREZ, A.; OLMOS, J. M.; AMADO, J. A.; GONZALEZ-MACIAS, J. **Seasonal Deficiency of Vitamin D in Children: A Potential Target for Osteoporosis-Preventing Strategies? .** *J Bone Miner Res*, v. 13, n. 4, p. 544-548, 1998
- 30 FULEIHAN, G. H.; NABULSI, M.; CHOUCAIR, M.; SALAMOUN, M.; SHAHINE, C. H.; KIZIRIAN, A.; TANNOUS, R. **Hypovitaminosis D in healthy schoolchildren** *Pediatrics*, v.107, n. 4, e53, 2001