

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**

**ROSANE APARECIDA MARCINIAK BAPTISTA**

**ARTIGO DE REVISÃO SOBRE A VITAMINA D E SUA IMPORTÂNCIA PARA  
PREVENÇÃO DE PATOLOGIAS**

**CURITIBA  
2019**

**ROSANE APARECIDA MARCINIAK BAPTISTA**

**ARTIGO DE REVISÃO SOBRE A VITAMINA D E SUA IMPORTÂNCIA PARA  
PREVENÇÃO DE PATOLOGIAS**

Artigo apresentado como requisito para a conclusão do Curso de Pós-Graduação em Análises Clínicas, Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Paraná.

Orientador(a): Daniela Delwing de Lima

**CURITIBA  
2019**

## RESUMO

A vitamina D foi uma das primeiras vitaminas a ser estudada, e trata-se de um pré hormônio esteroide, que resulta do metabolismo do colesterol. A princípio, foi dada a principal função de controle do metabolismo do cálcio e a regulação osteomineral. Dessa forma, os níveis séricos de vitamina D estavam apenas associados ao raquitismo em crianças e a osteomalácia em adultos. A deficiência é avaliada pela medida das concentrações séricas de vitamina D (25-hidroxivitamina D, 25OH). A relação da vitamina D com as doenças não ósseas está sendo pesquisada há vários anos, por muitos autores. A insuficiência de vitamina D pode ocorrer pela má nutrição, falta de exposição ao sol, ineficiência de produção da pele. Outros distúrbios de absorção de nutrientes pelo trato gastrointestinal, doenças hepáticas que impedem a ativação da vitamina D parenteral e a conversão da vitamina D em suas formas ativas também causam deficiência dessa.

Palavras-chave: vitamina D, síntese de vitamina D, padronização de valores de referência para dosagem de vitamina D 25OH, vitamina D e patologias.

## **ABSTRACT**

Vitamin D was one of the first vitamins studied, and it is a steroid hormone, which results from the cholesterol metabolism. At first, it was given the major function of calcium metabolism control and osteo-mineral regulation. Thus, serum vitamin D levels were only associated with rickets in children and osteomalacia in adults. Deficiency is assessed by serum vitamin D concentrations (25-hydroxyvitamin D, 25OH). The relation of vitamin D with not bony diseases have been researched for several years by many authors. Vitamin D insufficiency may happen due to malnutrition, lack of exposure, inability of skin to produce. Other nutrient absorption disorders in the gastrointestinal tract, liver diseases that prevent the activation of parenteral vitamin D and the conversion of vitamin D into its active forms also cause deficiency.

Key words: vitamin D, synthesis of vitamin D, standardized reference values for vitamin D 25OH dose, vitamin D and pathologies.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	6
2. JUSTIFICATIVA.....	7
3. OBJETIVO GERAL.....	8
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	8
5. FISIOLOGIA, METABOLISMO E FUNÇÕES DA VITAMINA D.....	9
6. HIPERVITAMINOSE D.....	15
7. DOSAGEM DA VITAMINA D EM LABORATÓRIOS.....	15
8. MÉTODOS DE DOSAGEM E INTERFERENTES.....	15
9. VALORES DE REFERÊNCIA.....	16
10. CONCLUSÃO.....	17
REFERÊNCIAS.....	18



## 1. INTRODUÇÃO

A vitamina D é considerada um pré hormônio e, a princípio, foi relatada como sendo importante para a função de controle do metabolismo do cálcio e a regulação osteomineral. Dessa forma, os níveis séricos de vitamina D estavam apenas associados ao raquitismo em crianças e a osteomalacia em adultos. A deficiência de vitamina D provoca a perda da força muscular e eleva o risco de quedas e fraturas. A deficiência é avaliada pela medida das concentrações séricas de vitamina D (25-hidroxivitamina D, 25OH) (HERRMANN, 2010, NORMAN, 2018, BLOMBERG, 2010).

Em estudos recentes, demonstrou-se a relação da vitamina D com várias patologias, tais como doenças cardiovasculares, câncer de cólon e próstata, esclerose múltipla, diabetes melito tipo 1 e 2, doença intestinal inflamatória, depressão, câncer colorectal, entre outras (HERMANN, 2017, NORMAN, 2018).

Hoje, sabe-se que a forma ativa da vitamina D é um hormônio esteroide com ação em vários órgãos de seres humanos e animais, sendo essencial para a homeostasia do cálcio e fosforo. Essa exerce suas ações através da ligação à receptores celulares, causando a ativação de cascatas enzimáticas e cofatores (WIMALAWANSA, 2018, HERMANN, 2017, NORMAN, 2018). Quando a vitamina D se liga em seu receptor específico, vitamina D receptor (VDR), tem sua ação ativada. O receptor VDR está localizado em vários órgãos e tecidos, células musculares lisas vasculares e cardiomiócitos (NORMAN, 2018).

A insuficiência de vitamina D pode ocorrer pela má nutrição, falta de exposição ao sol, ineficiência de produção da pele. Outros distúrbios de absorção de nutrientes pelo trato gastrointestinal, doenças hepáticas que impedem a ativação da vitamina D parenteral e a conversão da vitamina D em suas formas ativas também causam deficiência dessa (HERRMANN, 2010).

## 2. JUSTIFICATIVA

O presente trabalho se justifica pela necessidade de esclarecimentos sobre a importância da vitamina D, sua relação não somente com o metabolismo do cálcio e doenças osteoesqueléticas, mas com outras doenças metabólicas, endócrinas e autoimunes. Muitos estudos já mostraram a vitamina D como importante fator de prevenção de doenças como as doenças cardiovasculares, a hipertensão arterial e o diabetes.

Também se justifica pelo fato de grande número da população apresentar níveis reduzidos dessa vitamina, a qual vem se mostrando interferir em várias ações do organismo e ser um dos fatores, que quando deficiente, pode acarretar em doenças futuras à população. Além disso, faz-se necessário pensar sobre a necessidade de manutenção do estado ótimo da vitamina D, a fim de prevenir patologias, e sobre meios de padronização de medida, a fim de evitar resultados incorretos.



### **3. OBJETIVO GERAL**

Revisar o metabolismo, fisiologia, funções e níveis adequados de vitamina D e sobre sua importância para a prevenção de patologias.

### **4. MATERIAIS E MÉTODOS**

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica em bases de dados confiáveis, Medline, PubMed (US. National Library of Medicine National Institutes of Health, USA), SciELO Brazil (Scientific Electronic Library Online) e BIREME (Biblioteca Regional de Medicina, Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde) no período de 1980 a 2018, utilizando os descritores “vitamina D”, “síntese de vitamina D”, “padronização de valores de referência para dosagem de vitamina D 25OH”, “vitamina D e patologias”, entre outros. A seleção dos artigos considerou aqueles mais relevantes de acordo com a abrangência do tema proposto, sendo que de forma não sistemática incluiu 102 artigos e 1 livro como conteúdo para a revisão de literatura.

## 5. FISIOLOGIA, METABOLISMO E FUNÇÕES DA VITAMINA D

A principal fonte de vitamina D nos seres humanos é a pele, a partir da provitamina D ou 7- Deidrocolesterol (7- DHC) (HOLICK, 1994). A produção da vitamina D é desencadeada pela exposição à luz solar ultravioleta, que vai estimular a síntese, sendo que somente 10% a 20% de vitamina D provém da dieta, através da vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol) de origem animal, peixes gordurosos de água fria e profunda, como atum e salmão, e ovos. Já a vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol) de origem vegetal é encontrada em cogumelos e mais de 90% são metabolizados pelo próprio organismo (NORMAN, 2018, HORLIK, 2010).

Vários fatores influenciam na síntese de vitamina D na pele, tais como, estação do ano, latitude, uso de roupas, idade, protetor solar e condições meteorológicas. De acordo com o estudo de CHUN LI et al. (2004), fatores hormonais, genéticos e nutricionais afetam os níveis de vitamina D ativa (CHUN LI, 2004). Além desses fatores, a insuficiência de vitamina D pode ocorrer pela má nutrição, falta de exposição ao sol e ineficiência de produção da pele. Outros distúrbios de absorção de nutrientes pelo trato gastrointestinal, doenças hepáticas e obesidade podem impedir a ativação da vitamina D parenteral e a conversão da vitamina D em suas formas ativas (NORMAN, 2018).

Dados indicam que pessoas de pele mais escura tem valores mais baixos de vitamina D em relação às pessoas de pele mais clara (ROSEN, 2011). A quantidade de melanina na pele também está relacionada com a ativação da vitamina D, pois a melanina compete com a vitamina D pelo fóton de luz no comprimento de onda de 290 a 315nm, assim com menos fótons para que ocorra o processo de fotólise do 7- DHC, dessa forma as pessoas com pele mais escura precisam ficar expostas ao sol por mais tempo para que ocorra a síntese de vitamina D<sub>3</sub> colecalfiferol (BRAZEROL, 1988). Além do exposto, dados indicam que menores reservas de vitamina D estão presentes em pessoas negras, comparadas com pessoas caucasianas, necessitando as pessoas de pele mais escura maior exposição ao sol (LOOKER, 2002).

As vitaminas D<sub>3</sub> (colecalfiferol) e D<sub>2</sub> (ergocalciferol) vindas da alimentação, entram na circulação venosa na forma de quilomicrons, após serem ingeridas e absorvidas pelo sistema linfático, sendo que essas formas da vitamina D adquiridas da dieta e da pele não possuem atividade biológica e passam por um processo bioquímico que se inicia no fígado (ROSEN, 2011).

A vitamina D foi uma das primeiras vitaminas a ser identificada, e remete a um grupo de esteroides lipossolúveis, provenientes do colesterol. Já foram identificados mais de 50 metabólitos ativos com atividade biológica distinta, sendo que as duas principais são as formas de vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol) e D<sub>2</sub> (ergocalciferol) (HOLICK, 2008). O 7- DHC é um intermediário da síntese do colesterol, tem sua formação na penúltima etapa de biossíntese do colesterol (WANG, 2005).

De acordo com o processo de síntese, esse ocorre nas camadas profundas da epiderme (estrato espinhoso e basal), onde se inicia o processo endógeno de síntese dos precursores da vitamina D, onde na bicamada lipídica das membranas celulares fica armazenado o 7- DHC que é a substância precursora da vitamina D. A enzima 7-deidrocolesterol redutase (7OH redutase), atua na redução da dupla ligação do carbono (7-8) do 7- DHC para formar o colesterol (MORRIS, 1999, GLOSSMANN, 2010, TSIARAS, WEINSTOCK, 2011, HOLICK, 1980, PRABHU, 2016).

A vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol) e a D<sub>2</sub> (ergocalciferol), são estruturalmente diferentes devido à presença de uma dupla ligação no carbono 22 e 23 e um grupo metila no carbono 24 na cadeia lateral na forma D<sub>2</sub>, porém no organismo as duas formas são metabolizadas em 25 hidroxivitamina D, a forma ativa da vitamina D (NORMANN, 2018, BLOMBERG, 2010, LOOKER, 2002).

Ao receber a luz solar direta, a radiação ultravioleta B (UVB), em comprimento de onda de 290 a 315 nanômetros, causa o início da ativação da vitamina D (WEBB, 1988). O fóton de luz UV converte o 7 – DHC em pré vitamina D<sub>3</sub>, a qual emerge para a circulação sanguínea, e por ser uma estrutura termo instável, sofre isomerização, influenciada pelo calor, tornando-a mais estável, chamada de vitamina D<sub>3</sub> ou colecalfiferol (ARMAS, 2004,).

Através da proteína de ligação da vitamina D (DBP) são transportadas para o fígado, onde a vitamina D<sub>3</sub> colecalfiferol e a D<sub>2</sub> ergocalciferol, sofrem hidroxilação no carbono 25, pelas enzimas 25-hidroxilases hepáticas (CYP2R1 ou CYP27A1), tornando-as em 25-hidroxicolecalciferol (25(OH) D<sub>3</sub>). Por fim, nos túbulos renais proximais, os quais expressam a enzima CYP2R1 ou 1 alfa-hidroxilase, ocorre a hidroxilação da 25(OH) D<sub>3</sub>, transformando-a em 1,25 (OH) D<sub>2</sub> ou calcitriol, que é a forma ativa da vitamina D. O 25(OH)D<sub>3</sub> ou calcitriol, quando ligado a DBP, é transportada à vários órgãos e tecidos (NORMAN, 2018, ROSEN, 2011).

O VDR (vitamin D receptor) é um receptor hormonal nuclear e tem sua expressão em muitas células humanas, participando da regulação do genoma humano e controle dos efeitos da vitamina D (BOUILLON, 2008). As hemácias, células musculares estriadas maduras e algumas células do sistema nervoso central não expressam esse receptor (EYLES, 2005).

Níveis adequados de vitamina D estimulam a absorção intestinal de cálcio em 30 a 40% e fósforo em 80%. Nesse processo, a vitamina D estimula no endotélio intestinal a absorção passiva no jejuno e a absorção ativa no duodeno. Tendo ampla ação em diversos sistemas biológicos, atua no bloqueio da proliferação celular e induz a diferenciação terminal, na inibição da angiogênese, estimulação da produção de insulina, inibição da produção de renina, e na estimulação de produção da catelicidina nos macrófagos (WEAVER, 2011).

Outra função fundamental da vitamina D é a capacidade da vitamina D se ligar ao receptor VDR, interagir com os osteoclastos e estimular a produção do ligante do ativador do receptor NF-kappa B (RANKL — *receptor activator of NF-kappaB ligand*) que é um ativador nuclear, que faz os monócitos imaturos se tornarem osteoclastos maduros, os quais dissolvem a matriz e absorvem o cálcio e outros minerais para os ossos (WEAVER, 2011).

Em condições de excesso de exposição aos raios UVB, como feedback negativo, a pré vitamina D3 absorve fótons de luz UVB e sofre isomerização, tornando-se em produtos inertes como o lumisterol e taquisterol. (HOLICK, 1981).

## 5.1 A DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D E SUA RELAÇÃO COM AS DOENÇAS

Nos adultos a deficiência severa da vitamina D leva à osteomalacia, em crianças causa raquitismo. Níveis superiores à 30ng/ml de vitamina D mantém a absorção adequada de cálcio, previne fraturas e doenças osteoesqueléticas. Níveis abaixo de 30ng/mL podem causar hiperparatireoidismo primário, pelo elevado nível de paratormônio (PTH) circulante.

### 5.1.1 Doenças Cardiovasculares

Em estudo realizado com 247 pacientes com diagnóstico de insuficiência cardíaca leve a moderada, na Itália, no ano de 2012 a 2014, demonstrou-se a alta prevalência de hipovitaminose D, através da dosagem de vitamina D por HPLC-MS-MS, que é considerado padrão ouro para a dosagem de vitamina D (TAI S, et. al., 2018), sugerindo associação entre hipovitaminose D e insuficiência cardíaca. Com relação aos possíveis mecanismos envolvidos, a vitamina D poderia exercer um papel antiproliferativo em cardiomiócitos, provavelmente devido à supressão do peptídeo natriurético (HORLICK, 1980, PRABHU, 2016). Além disso, a vitamina D atua como regulador negativo do sistema renina-angiotensina-aldosterona (WEBB, 1988, BRAZENOL, 1988) e tem efeito direto não genômico no controle do canal de cálcio nos cardiomiócitos (LOOKER, 2002).

De acordo com o estudo realizado com pacientes diagnosticados com doença cardíaca e níveis de vitamina D abaixo de 15 ng/mL, esses apresentaram risco duas vezes maior de desenvolver infarto agudo do miocárdio e doença arterial coronariana (WANG, 2008). Outro estudo, realizado nos Estados Unidos, com uma população de 12.644 pessoas, relatou que pacientes com níveis baixos de vitamina D apresentaram elevação da pressão arterial sistólica (HYPPÖNEN, 2008), o que corrobora com outro estudo realizado em 2015, na Holanda, com 5.066 pacientes, onde demonstrou-se que ao final do período de 6,4 anos as pessoas que apresentavam níveis baixos de vitamina D desenvolveram hipertensão arterial sistêmica (VAN, 2014).

### 5.1.2 Doenças autoimunes

Além disso, estudos epidemiológicos relatam relação entre o desenvolvimento de doenças autoimunes como diabetes tipo 1, esclerose múltipla, artrite reumatoide, doenças inflamatórias intestinais com baixos níveis de vitamina D. A relação dessas patologias com hipovitaminose D está associado ao desenvolvimento de células T autorreativas direcionadas contra tecidos do próprio organismo e a síntese de interleucinas pró inflamatórias (IL-12, interferon gama). De acordo com o autor HEWISON, (2010) no sistema imunológico a vitamina D participa da regulação e diferenciação de precursoras em células mais especializadas do sistema monocítico-macrofágico e na expressão dos genes que codificam a catelicidina e a alfa  $\beta$ -

defensina, antimicrobianos sintetizados pelas células do sistema imune, tendo também efeito imunoregulador autócrino em CD4, CD8, linfócitos T e células apresentadoras de antígenos (HEWISON, 2010).

### 5.1.3 Câncer

Dados mostram que a vitamina D ligada ao seu receptor VDR, atua em várias etapas do processo celular, através da ativação ou repressão de genes envolvidos na sinalização dos processos de parada do ciclo em G0/G1, diferenciação, multiplicação e apoptose celular. Dessa forma, sugere-se que ocorra o descontrole desses processos quando os níveis de vitamina D estão reduzidos, inibindo a apoptose e a proliferação celular (SIMPSON, 2007).

Também é relatado a associação entre baixos níveis de vitamina D e câncer de mama, colo retal e próstata, devido a função inibitória na angiogênese, como a inibição do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Devido a redução dos níveis, a função antiangiogênica é bloqueada ou diminuída e dessa forma ocorre o crescimento de tumores (SIMPSON, 2007).

### 5.1.4 Doenças que agem no sistema nervoso central

Em estudos recentes, observa-se que a vitamina D tem sido associada à processos patológicos neurológicos (KIRBAS, 2012, KARAM, 2013). Vários autores apontam que ataques agudos de enxaqueca tem sua patogênese relacionada com o processo inflamatório neurovascular dos vasos cerebrais e extra cerebrais (WAEBER, 2005). Nas crises de enxaqueca tem sido demonstrado o aumento das interleucinas e citocinas inflamatórias (JACOBS, 1994). Estudos sugerem que a vitamina D apresente efeitos na regulação e resolução do processo inflamatório, estando envolvida na patogênese da enxaqueca. Os estudos em relação aos efeitos da vitamina D na fisiopatologia da enxaqueca são escassos, porém, de acordo com JACOBS, (1994), o uso da vitamina D causa alívio da enxaqueca (JACOBS, 1994). Corroborando com as informações acima, o estudo apresentado por WHEELER em 2008, revelou que pacientes com enxaqueca apresentaram níveis baixos de vitamina D (WHEELER, 2008). Por outro lado, um estudo transversal realizado por KJAERGAARD em 2012, com 11.614 participantes, baseado em questionários

aplicado no período de 2007 e 2008, revelou que os níveis séricos de vitamina D não se relacionaram com as crises enxaqueca (KJAERGAARD, 2012). O que demonstra a necessidade de mais estudos para avaliar a relação entre a vitamina D e a enxaqueca.

Dados científicos apontam que a vitamina D também pode estar envolvida na patogênese da depressão (KESBY, 2011), uma vez que o metabólito 1,25 di-hidroxitamina D exerce ação sobre neurotransmissores como a serotonina e outras monoaminas, além de regular fatores neurotróficos e ter ações anti-inflamatórias cerebrais (KESBY, 2011, ANNWEILER, 2010). Estudo *in vivo* realizado por BANIHOSSEINI (2013), demonstrou que ratos com dieta privada de fontes de vitamina D durante 10 semanas tiveram redução de enzimas envolvidas na síntese de GABA e comportamento alterado (BANIHOSSEINI, 2013).

Em outros estudos realizados, observou-se que idosos com baixa dosagem de vitamina D durante um período de 1 a 6 anos apresentaram quadros de depressão ou sintomas de depressão (MILANESKI, 2010, WILLIANS, 2015, BROUWER, 2016, JOVANOVA, 2017). Em outros estudos prospectivos de 4 a 15 anos, em idosos, não foi relacionada a deficiência de vitamina D com a depressão. (TOFFANELLO, 2014).

Outro estudo realizado no Irã por ALAVI et. al. (2018), indicou que o uso de vitamina D ajuda na melhora do escore de depressão em pacientes com mais de 60 anos. Este trabalho foi realizado em 3 clínicas de psiquiatria com 78 idosos, em tratamento para depressão de moderada a grave, onde os pacientes receberam semanalmente 50.000 UI de vitamina D ou placebo. A avaliação do escore de depressão no grupo que recebeu vitamina D diminuiu de 9,25 para 7,48, e para o grupo placebo não teve diferença significativa (ALAVI, 2018). Porém, mais pesquisas devem ser realizadas a respeito, uma vez que alguns estudos sugerem a relação da deficiência de vitamina D com a depressão, e outros não.

#### 5.1.5 Fatores ambientais e a hipovitaminose D

De acordo com a literatura, fatores ambientais como o tabagismo e a exposição à fumaça também estão relacionados com a deficiência de vitamina D, causando má absorção de cálcio pelo trato gastrointestinal e perda de massa óssea (BANIHOSSEINI, 2013). O estudo de NWOSU e KUM-NJI (2018), realizado nos Estados Unidos com crianças e adolescentes, através da dosagem do metabólito da

nicotina, cotinina sérica e vitamina D, com amostras do banco de dados do Inquérito Nacional de Saúde e Nutrição (NHANES) 2009 e 2010, mostrou que a exposição à fumaça do tabaco está relacionada a deficiência de vitamina D, sendo que as crianças e adolescentes apresentaram maior prevalência de deficiência (NWOSU & KUM-NJI, 2018). Os dados corroboram com um estudo realizado na Coreia no qual 64% das crianças e adolescentes apresentaram níveis reduzidos de vitamina D (BYUN, 2018). Estudo similar ao estudo de KUMAR et al (2009), onde 70% das crianças e adolescentes dos Estados Unidos, no ano de 2009, apresentaram baixos níveis de vitamina D (KUMAR, 2009).

## **6. HIPERVITAMINOSE D**

Atualmente fala-se muito sobre os problemas relacionados com a deficiência de vitamina D, mas o uso de suplementos de vitamina D, sem acompanhamento e prescrição podem causar problemas graves à saúde. Podem ser adquiridas em farmácias e drogarias, tendo atualmente relatos de casos e estudos apontando a intoxicação por vitamina D. A dose estimada que causa intoxicação é de 100.000UI por dia de vitamina D, por um período de um mês em média. A superdosagem leva a hipercalcemia e insuficiência renal aguda, os níveis de PTH nesse caso são indetectáveis e a dosagem de cálcio apresenta-se elevada. Assim sendo, as suplementações devem ser acompanhadas para se evitar intoxicações (MARINS, 2014).

## **7. DOSAGEM DA VITAMINA D EM LABORATÓRIOS**

No ano de 2017 ocorreu na Itália a primeira Conferência Internacional sobre Controvérsias sobre a vitamina D, com o objetivo de discutir as controvérsias das pesquisas e realizar a revisão de dados disponíveis para solucionar os problemas relacionados a vitamina D (KUMAR, 2009).

## **8. MÉTODOS DE DOSAGEM E INTERFERENTES**

A vitamina D e seus metabólitos estão primariamente ligados à proteína de ligação da vitamina D (DBP) no sangue, e apenas 0,03% da vitamina D está na forma



livre (não ligada) (HERMANN, 2017). Como a vitamina D e a 1,25 (OH) D<sub>2</sub> o calcitriol têm semividas relativamente curtas (<2 dias), os níveis circulantes de 25 (OH) D têm sido o indicado para avaliar os níveis de vitamina D (HOLICK, 2006 &TAIS, 2004).

A concentração sérica de vitamina D é considerada a medida crítica para definir os níveis da vitamina D (HERMANN, 2010, TAIS, 2018). A vitamina D, no soro, é definida como a soma das concentrações de 25 D<sub>3</sub> (colecalfiferol) e D<sub>2</sub> (ergocalciferol). A dosagem da vitamina D, não deve incluir a concentração de 3-epi-25 (OH) D<sub>3</sub> ou qualquer outro metabólito da vitamina D. A determinação dos níveis séricos de vitamina D deve ser bem padronizada, para evitar variações de resultados em um mesmo paciente (HERMANN, 2017 &TAIS, 2018).

Existem várias questões que podem contribuir para a variação do ensaio na sua medição, como por exemplo afinidade de anticorpo para as formas ativas da vitamina D, reatividade cruzada com outros metabólitos da vitamina D, e interferências de matriz desconhecidas. Em alguns imunoensaios, os anticorpos usados para medir a vitamina D podem ter afinidade para 25 (OH) D<sub>2</sub>, o que pode levar a estimativas baixas do total de 25 (OH) D (DEEB, 2007 & MAEDA, 2014). Esse fato é importante em populações onde o ergocalciferol é usado como suplemento ou no tratamento da hipovitaminose D, uma vez que aumenta os níveis de 25 (OH) D<sub>2</sub>, enquanto reduz os níveis de 25 (OH) D<sub>3</sub>. ((HYPPÖNEN, 2008). Além disso, vários imunoensaios de 25 (OH) D apresentam alta reatividade cruzada com 24,25 (OH) D<sub>2</sub>, o qual pode estar presente no soro em concentrações de até 20% do total de vitamina D (VAN,2014). Em contraste, 3-epi-25-OH D<sub>3</sub>, não parece mostrar reatividade cruzada em imunoensaios (VAN, 2014, ZIEROLD, 2003, AFZAL, 2013). Por fim, a concentração de DBP também pode estar associada à imprecisão específica da amostra do total de 25 (OH) D.

Possivelmente, futuramente, os níveis de vitamina D sejam relacionados à medição do paratormônio, biomarcadores de vitamina D e proteínas de ligação da vitamina D Para tanto, recomenda-se que seja usado um procedimento de medição padronizado (SEMPOS, 2018).

## **9. VALORES DE REFERÊNCIA**

Devido aos problemas de padronização supracitados, os autores participantes sugeriram que valores de vitamina D abaixo de 12 ng/mL (30 nmol/L) devem ser

considerados associados a um risco aumentado de raquitismo e osteomalácia, enquanto que valores de vitamina D entre 20 ng/mL e 50 ng/mL (50–125 nmol/L) parecem ser seguro e suficiente (KUMAR, 2009).

A Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial juntamente com a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia em sua mais recente atualização, sobre os intervalos de referência para a vitamina D, baseado na literatura internacional, não indica a dosagem do nível sérico de vitamina D para a população adulta sem doenças associadas aos baixos níveis de vitamina D (HOLICK, 2006).

## **10. CONCLUSÃO**

Através da revisão da vasta literatura disponível sobre a vitamina D, verificou-se que houve grande avanço no conhecimento sobre os benefícios da vitamina D para a saúde humana, contudo ainda é necessário a realização de estudos populacionais em relação aos benefícios da vitamina D para a prevenção de diversas patologias que não estão relacionadas ao metabolismo ósseo.

Para a medição da vitamina D, a padronização de metodologias confiáveis e acessíveis aos laboratórios clínicos é um fator de grande importância, pois atualmente o método de maior confiabilidade para a dosagem da vitamina D é o HPLC, porém devido ao alto custo é inacessível. Dessa forma, metodologias baseadas em ensaios como quimiluminescência são utilizadas, porém não são confiáveis devido aos vários interferentes possíveis, causando resultados errôneos em relação aos verdadeiros níveis séricos de vitamina D.

## REFERÊNCIAS

AFZAL, S, BOJESEN, S. E, NORDESTGAARD, B. G. Low 25-hydroxyvitamin D and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study and metaanalysis. **Clin. Chem.** 59, n. 2, p.381-391, fev.2013.

ALAVI, N. M. et al. Effect of vitamin D supplementation on depression in elderly patients: A randomized clinica trial. **Clinical Nutrition**, dez.2018.

ARMAS, L. A, et. al. A vitamina D2 é muito menos eficaz que a vitamina D3 em humanos. **Jornal de endocrinologia clínica e metabolismo**, EUA, v. 89, n. 11, p. 5387-5391, nov. 2004.

BANIHOSEINI, S. Z. et. al. The effect of cigarette smoke exposure on vitamin D level and biochemical parameters of mothers and neonates. **Journal of diabetes and metabolic disorders**, v. 12, n. 1, p. 19, 2013.

BLOMBERG, J. M, et al. O receptor da vitamina D e as enzimas que metabolizam a vitamina D são expressas no trato reprodutivo masculino humano. **Human Reproduction**, EUA, v. 25, n. 5, p.1303–1311. mai.2010.

BOUILLON, R. et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. **Endocrine Reviews**. USA, v. 29, n. 6, p. 7267-7276, out. 2008.

BRAZEROL, W. F, et. al. Serial ultraviolet B exposure and serum 25 hydroxyvitamin D response in young adult American blacks and whites: no racial differences. **The Journal of the American College of Nutrition**. USA, v.7, p. 111-118, abr.1988.

BROUWER, B. E. M. et al. Low vitamin D status is associated with more depressive symptoms in Dutch older adults. **European Journal of Nutrition**, 2016 v. 55, p. 1525–1534, jun. 2016.

BYUN, E. J. et. al. Suboptimal vitamin D status in Korean adolescents: a Nationwide study on its prevalence, risk factors including cotinine-verified smoking status and

association with atopic dermatitis and asthma. **BMJ open**, jul.2017, disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu10091197>. Acesso em: 1 setembro 2018.

DEEB, K. K, TRUMP, D. L, JOHNSON, C. S. Vitamin D signaling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. **Nat Rev Cancer**, v.7, n.9, p.684-700, set.2007.

EYLES, D. W, et. al. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. **Journal of Chemical Neuroanatomy**. v. 29, n. 1, p. 21-30, jan.2005.

GLOSSMANN, H. H. Origem do 7-dehydrocolesterol (provitamina D) na pele. **Journal of Investigative Dermatology**. USA, v. 130, p. 2139-2141, mai. 2010.

HERRMANN, M. et al. Assessment of vitamin D status – a changing landscape. **Clin Chem Lab Med**, Itália, v. 55, n.1, p. 03-26, jan. 2017. 2

HEWISON, M. Vitamin D and the intracrinology of innate immunity. **Molecular Endocrinology and Cell**, v. 321, n. 2, p.103-111, fev. 2010.

HOLICK, M. F. et al. Fotossíntese da pré-vitamina D3 na pele humana e as consequências fisiológicas. **Science**, USA, v.210, n. 4466, p. 203-205. out. 1980.

HOLICK, M. F. et. al. Regulation of cutaneous previtamin D3 photosynthesis in man: skin pigment is not an essential regulator. **Science**, v. 211, n. 4482, p. 590-593, fev.1981.

HOLICK, M. F. Vitamin D - new horizons for the 21st century. **The American Journal of Clinical Nutrition**. v. 60, n. 4, p. 619-630, out.1994.

HOLICK, M. F. Vitamin D: a D-Lightful health perspective. **Nutrition Reviews**. USA, v. 66, n. 2, p. 182-194, out. 2008.

HOOGENDIJK, W. J. G. et. al. Depression is associated with decreased 25-hydroxyvitamin d and increased parathyroid hormone levels in older adults. **Archives of General Psychiatry**, v. 65, p. 508-512, may.2008.

HYPPÖNEN, E. et. al. 25-hydroxyvitamin D, IGF-1, and metabolic syndrome at 45 years of age: a cross-sectional study in the 1958 British Birth Cohort. **Diabetes**. USA, v. 57, n. 2, p. 298-305, fev. 2008.

JACOBS, T. S. Alleviation of migraines with therapeutic vitamin D and calcium. **Headache Journal**. New York, v. 34, p. 590- 592, may.1994.

JOVANOVA, O. et. al. Vitamin D serum levels are cross-sectionally but not prospectively associated with late-life depression. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v.135, n. 3, p. 185-194, mar. 2017.

KARAM, C. et al. Vitamin D deficiency and its supplementation in patients with amyotrophic lateral sclerosis. **Journal of clinical neuroscience**. Australia, v. 20, n. 11, p. 1550 -1553, nov. 2013.

KESBY, J. P. et. al. The effects of vitamin D on brain development and adult brain , function. **Molecular and Cellular Endocrinology**. V. 347, n. 1/2 p. 121–127, dec. 2011.

KIRBAS, A. et al. Investigation of the relationship bet ween vitamin D and bone mineral density in newly diagnosed multiple sclerosis. **Acta Neurologica Belgica**. Bélgica, v. 113, p. 43 – 47, aug. 2012.

KJAERGAARD, M. et. al. Association Between Headache and Serum 25-Hydroxyvitamin D; the Tromso Study: Tromso 6; **Headache Journal**. New York, v. 52, p. 1499 -1505, nov. 2012.

KUMAR, J. et. al. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001 a 2004. **Pediatrics**, v. 124, n.3, p. 362-e370, set. 2009.

LOOKER, A.C. et al. Estado de 25-hidroxivitamina D serum de adolescentes e adultos em duas subpopulações sazonais do NHANES III. USA, v.30, p.771-777, mai.2002

Disponível

em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S8756328202006920?via%3Dihub>.

Acesso em: março/2019.

MAEDA, S. S, BORBA, V. Z, CAMARGO, M. B, SILVA, D. M, BORGES J. L, BANDEIRA, F, et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose. **Arq. Bras. Endocrinol Metabol**, v.58, n.5, p.411-433, jul.2014.

MARINS, T. A. Intoxicação por vitamina D: relato de caso. **Revista Einstein**, v.12 n.2, p. 242-244, São Paulo, jun.2014.

MILANESCHI, Y. et. al. Serum 25-hydroxyvitamin D and depressive symptoms in older women and men. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.95, p. 3225-3233, jul.2010.

MORRIS, J. G. Ineffective vitamin D synthesis in cats is reversed by an inhibitor of 7-dehydrocholesterol- $\Delta$ 7-reductase. **The Journal of Nutrition**, v.129, n. 4, p. 903–908, abril.1999.

NORMAN, A. W. Da vitamina D ao hormônio D: fundamentos do sistema endócrino da vitamina D essenciais para uma boa saúde. **O Jornal Americano de Nutrição Clínica**, EUA, v. 88, n. 2, p. 491-499, ago./out. 2018.

NWOSU, B. U, KUM-NJI, P. Tobacco smoke exposure is an independent predictor of vitamin D deficiency in US children. Disponível em: <<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205342>>. Acesso em: 10 março 2019.

PRABHU, A. V. et. al. A degradação mediada pelo colesterol da 7-Deidrocolesterol redutase muda a balança do colesterol para a síntese da vitamina D. **O Jornal Da Química Biológica**. EUA, v. 291, n. 16, p. 8363-8373, abr. 2016.

ROSEN, C. J. Vitamin D insufficiency **New England Journal of Medicine**, Boston, v.364, p. 248-254, jan.2011.

SIMPSON, R. et. al. Characterization of heart size and blood pressure in the vitamin D-receptor-knockout mouse. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**. v.103, p. 521-524, mar. 2007.

TAI S, et. al. Desenvolvimento de um candidato de referência procedimento de medição para a determinação da 25-hidroxivitamina d 3, e 25-hidroxivitamina d 2 em soro humano utilizando isotopo diluição cromatografia líquida / espectroscopia de massa tandem. **Analytical Chemistry**, Gaithersburg, v. 82, n. 5, p. 1942-1948, fev./out. 2018.

TOFFANELLO, E. D. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and the onset of late-life depressive mood in older men and women: the Pro.V.A. Study. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 69, p.1554-1561, dez.2014.

TSIARAS, W. G, WEINSTOCK, M. A. Fatores que influenciam o status da vitamina D. **Acta Dermato-Venereologica**. USA, v. 91, n. 2, p. 115-124, mar. 2011.

VAN B. A. J. et al. Association of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone with incident hypertension: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). **Jornal do American College of Cardiology**. USA, v. 63, n. 12, p.1214-1222, jan.2014.

WAEBER, C, MOSKOWITZ, M. A. Migraine as an inflammatory disorder. **Neurology**, USA, v. 64, p. 9 -15, may. 2005.

WANG, T. J. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. **Circulation**. v.117, n. 4, p. 503-511, jan. 2008.

WANG, T. T. et. al. Large-scale in silico and microarray-based identification of direct 1,25-dihydroxyvitamin D3 target genes. **Molecular Endocrinology**, v. 19, n. 11, p. 2685-2695, nov.2005.

WEAVER, M. E. et al. Avaliação, Tratamento e Prevenção da Deficiência de Vitamina D: uma Diretriz de Prática Clínica da Sociedade Endócrina. **O Jornal de Endocrinologia Clínica e Metabolismo**. New Orleans, v. 96, n. 7, p. 1911-1930, jun. 2011.

WEBB, A. R. et. al. Influência da estação e latitude na síntese cutânea de vitamina D3: a exposição à luz solar de inverno em Boston e em Edmonton não promoverá a

síntese de vitamina D3 na pele humana. **Jornal de endocrinologia clínica e metabolismo**. EUA, v.67, n. 2, p. 373-378, ago.1988.

WHEELER, S. D. Vitamin D deficiency in chronic migraine. **Headache**. USA, v. 48, p. 52-53, may. 2008.

WIMALAWANSA, S. J. Associations of vitamin D with insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. **Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology**, USA, v. 2018, n. 175, p. 177-189, set. 2018.

ZIEROLD, C, MINGS, J. A, DELUCA, H. F. Regulation of 25-hydroxyvitamin D3-24-hydroxylase mRNA by 1,25-dihydroxyvitamin D3 and parathyroid hormone. **J. Cell Biochem**, v.88, n.2, p.234-237, fev.2003.