



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA**

MARÍLIA DE BARROS CÂNDIDO

HIPOVITAMINOSE D: UMA REVISÃO DE LITERATURA

**CUITÉ - PB
2020**

MARÍLIA DE BARROS CÂNDIDO

HIPOVITAMINOSE D: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

ORIENTADORA: Prof^a. Dr^a. Maria Emília da Silva Menezes.

**CUITÉ - PB
2020**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE

C217h Cândido, Marília de Barros.

Hipovitaminose D: uma revisão de literatura. / Marília de Barros Cândido. – Cuité: CES, 2020.

58 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2020.

Orientadora: Dr^a. Maria Emília da Silva Menezes

1. Vitamina D. 2. Hipovitaminose. 3. Suplementação. 4. Farmacêutico. I. Título.

Biblioteca do CES - UFCG

CDU: 577.161.2

Responsabilidade Rosana Amâncio Pereira – CRB 15 – 791

MARÍLIA DE BARROS CÂNDIDO

HIPOVITAMINOSE D: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

APROVADO EM: 27 / 11 / 2020.

BANCA EXAMINADORA:

Prof.^a Dr.^a Maria Emília da Silva Menezes
(Orientadora) – UFCG

Prof.^a Dr.^a Francinalva Dantas de Medeiros
(Examinadora 1) – UFCG

Prof.^a Dr.^a Júlia Beatriz Pereira de Souza
(Examinadora 2) – UFCG

“CONSAGRE AO SENHOR TUDO O QUE
VOCÊ FAZ, E OS SEUS PLANOS SERÃO
BEM-SUCEDIDOS” (Provérbios, 16:3).

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus por ser minha base em toda essa trajetória de vida, incluindo a graduação, então senhor a Ti toda honra e toda glória.

A toda a minha família, em especial, meus pais, José Ivan Cândido e Maria Lucélia de Barros Cândido, meus irmãos Maurílio de Barros Cândido e Maurivan de Barros Cândido, e meus padrinhos Henrique Mendonça da Silva, Maria Ivanete de Barros, Joilson Roberto de Souza Silva e Maria Hilda de Barros Souza, minha gratidão imensurável, pois vocês foram minha força e incentivo sempre. A Guilherme Callou Ribeiro e Silva, meu namorado e companheiro, minha gratidão por todo carinho, paciência e amor.

A minha amada afilhada Eloísa Sousa de Lavor e Santos, e meus amigos de infância Maysa Sousa de Lavor, Melissa Sousa de Lavor e Lucas Bezerra Rocha Alves, minha gratidão pela parceria, amizade e irmandade ao longo de tantos anos. As minhas amigas Gabriela da Silva Bezerra, Airla Camila de Carvalho Santos e Silva, Ruth Rodrigues de Souza Rocha, Roseni Maria dos Santos e Layssa Vitória Vasconcelos Torres de Barros, minha gratidão pela companhia, incentivo, conselhos e amizade.

Adicionalmente, embora a graduação tenha suas adversidades, reconheço que meus amigos Pedro Victor Rodrigues da Silva, Flaviana Maria de Sousa Melo, Anna Beatriz Silva de Mascena, Joyse Maria Braga dos Santos, Pamela Medeiros Rodrigues, Janine Siqueira Nunes, Giselle Alves Paixão e Ingrid Andresa Fernandes Costa, foram uma das bênçãos que a universidade me proporcionou, e sem nenhuma dúvida eles foram meu alicerce e apoio durante todos esses anos, então a vocês meu muito obrigada, vocês me ajudaram a tornar essa experiência única e muito válida.

Ademais, agradeço a toda a equipe da UFCG/CES, em especial Dr.^a Maria Emília da Silva Menezes, Dr.^a Francinalva Dantas de Medeiros e Dr.^a Júlia Beatriz Pereira de Souza, minha banca examinadora, por todas as correções, paciência e incentivo. Por fim, minha gratidão a todos que diretamente ou indiretamente contribuíram para a minha formação, vocês fazem parte da minha história.

RESUMO

Os receptores de vitamina D foram identificados em muitos órgãos como fígado, pâncreas, pulmão e coração, o que leva a supor que a hipovitaminose D esteja relacionada a muitas doenças extra ósseas. Objetivou-se descrever o impacto que a hipovitaminose D pode causar no organismo humano. Trata-se de uma revisão de literatura integrativa, que teve desenvolvimento com base no seguinte questionamento: “Qual o impacto da hipovitaminose D no organismo humano?”. A busca dos documentos ocorreu de março a setembro de 2020, mediante o site de busca *Google Acadêmico*, as bases de dados eletrônicas *Medline*, *Lilacs*, *SciELO* e *ScienceDirect*, e consultas nos sites de conselhos e sociedades brasileiras, utilizando como critério de busca os descritores, vitamina D, hipovitaminose, suplementação e farmacêutico, bem como a associação desses descritores e suas respectivas traduções para o inglês e espanhol. Foram inclusos trabalhos entre 2015 a 2020, nas línguas portuguesa, inglesa ou espanhola, que abordaram os temas vitamina D e/ou hipovitaminose D. Foram excluídos os trabalhos classificados como monografia, tese e dissertação. Um total de 115 trabalhos foram pré-selecionados, desses, 75 foram utilizados para compor essa revisão. Sugere-se que a hipovitaminose D esteja relacionada a muitas doenças como diabetes, hipertensão arterial e depressão, no entanto, ainda não há evidências suficientes que comprovem tais relações e esclareçam ou confirmem os mecanismos fisiopatológicos dessas doenças envolvendo a hipovitaminose D. Concluiu que embora a vitamina D venha sendo associada a doenças não ósseas, o impacto da hipovitaminose D no corpo humano é cientificamente bem descrita apenas sobre a osteoporose, osteomalácia, o hiperparatireoidismo secundário e o raquitismo. Assim, ainda não se recomenda a suplementação de vitamina D para doenças não ósseas, devido aos poucos estudos que relacionam a vitamina D a essas doenças. Por conseguinte, o farmacêutico é um profissional capaz de influenciar o uso racional da suplementação de vitamina D.

Palavras-chave: vitamina D, hipovitaminose, suplementação e farmacêutico.

ABSTRACT

The receptor of vitamin D was identified in many organs like the liver, pancreas, lungs, and heart, suggesting that hypovitaminosis D is related to many diseases extraosseous. The main goal was to observe the impact hypovitaminosis D can cause on the human body. This study is a review of integrated literature, which was developed based on the following questionnaire: What is the impact of hypovitaminosis D on the human body? The search for the documents occurred from March to September in 2020, through the search engine called Google Academic, the electronic databases *Medline*, *Lilacs*, *SciELO* and *ScienceDirect*, and surveys on the websites for advice and Brazilian societies, using as a method to search the descriptors, vitamin D, hypovitaminosis, supplementation, and pharmaceutical, as well as the relation of these descriptors and their respective translations in English and Spanish. The projects included were between 2015 and 2020, in the Portuguese language, English, or Spanish, which dealt with vitamin D and hypovitaminosis D. The projects considered as a monograph, thesis, and dissertation were excluded. A total of 115 projects were pre-selected, out of these, 75 were chosen to assemble this review. It's suggested that hypovitaminosis D is related to many illnesses as diabetics, blood pressure and depression, however, there is not enough indications which can prove such relations and make them clear or confirm the pathophysiological mechanisms of these illnesses involving hypovitaminosis D. It was concluded that although the vitamin D is been associated to diseases not osseous, the impact of hypovitaminosis D on the human body is scientifically well described just as osteoporosis, osteomalacia, the secondary hyperparathyroidism and rickets. So, it is still not recommended the supplementation of vitamin D to diseases not osseous due to few studies that link vitamin D to these diseases. Thus, the pharmacist is a professional able to influence rational use on the supplementation of vitamin D.

Keywords: vitamin D, hypovitaminosis, supplementation and pharmaceutical.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma do método de busca mostrando a avaliação e seleção dos estudos.....	16
Figura 2 - Diferença estrutural (grupo metil), da vitamina D2 e vitamina D3.	18
Figura 3 - Esquema do metabolismo da vitamina D.....	19
Figura 4 - Prevalência mundial dos níveis inadequados de vitamina D.	23
Figura 5 - Vitamina D induz a expressão de genes relacionados a absorção de cálcio.	27
Figura 6- Mecanismos regulatórios dos níveis séricos de cálcio e fósforo.	28

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Alimentos ricos em vitamina D.....	21
Quadro 2- Resumo das doenças associadas a hipovitaminose D.	38
Quadro 3 - Manifestações clínicas sistêmicas na intoxicação por vitamina D.....	41
Quadro 4 - Atividades desempenhadas pelos farmacêuticos dentro da atenção farmacêutica.....	43

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

1,25(OH)₂D- 1,25-di-hidroxivitamina D
24,25(OH)₂D- 24,25-di-hidroxivitamina D
25(OH)D- 25-hidroxivitamina D
ANVISA- Agência Nacional de Vigilância sanitária
Covid-19- Coronavírus 2019
DCNT- Doenças crônicas não transmissíveis
DCV- Doenças cardiovasculares
DeCS- Descritores em Ciências da Saúde
DM- *Diabetes mellitus*
DNA- *Deoxyribonucleic acid*
ECA- Enzima Conversora de Angiotensina
ECA2- Enzima Conversora de Angiotensina 2
HA- Hipertensão arterial
HbA1c- Hemoglobina glicada
HPLC- Cromatografia Líquida de alta eficiência
HPT- Hormônio da paratireoide
IDR- Ingestão diária recomendada
IFN- γ - Interferon γ
IL-10- Interleucina 10
LC-MS/M- Espectrometria de Massas em Tandem
MIPs- Medicamentos isentos de prescrição
mL- Mililitro
ng- Nanogramas
PA- Pressão arterial
PLD- Proteína de ligação de vitamina D
PRMs- Problemas relacionados a medicamentos
RAM- Reação adversa ao medicamento
RDC- Resolução da diretoria colegiada
RIA- Radioimunoensaio

RNA- *Ribonucleic acid*

RVD- Receptores de vitamina D

SARS-CoV-2- Coronavírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave 2

SBPC/ML- Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial

TGF- β - Fator Transformador de Crescimento Beta

TNF- α - Fator de Necrose Tumoral α

UI- Unidades internacionais

UVB- Ultravioleta B

μ g- Microgramas

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVOS	14
2.1.	Objetivo geral	14
2.2.	Objetivos específicos	14
3	METODOLOGIA	15
3.1.	Tipo de pesquisa	15
3.2.	Fontes de informação	15
3.3.	Estratégia de busca	16
3.4.	Crerios de incluso e excluso	16
3.5.	Procedimento de incluso	17
4	REVISÃO BIBLIOGÁFICA	18
4.1.	Vitamina D	18
4.1.1.	Alimentos ricos em vitamina D	20
4.2.	Diagnóstico da hipovitaminose D	21
4.3.	Epidemiologia da hipovitaminose D e sintomatologia	22
4.4.	Fatores relacionados a hipovitaminose D	24
4.5.	Doenças relacionadas a hipovitaminose D	26
4.5.1.	Osteoporose, hiperparatireoidismo secundário, osteomalácia e raquitismo.....	26
4.5.2.	Diabetes	29
4.5.3.	Depressão	30
4.5.4.	Hipertensão arterial	32
4.5.5.	Doenças cardiovasculares	33
4.5.6.	Coronavírus 2019 (Covid-19)	35
4.6.	Suplementação de vitamina D: risco e benefícios	39
4.7.	O papel do farmacêutico frente a suplementação da vitamina D	42
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	45
	REFERÊNCIAS	

1 INTRODUÇÃO

A vitamina D é um micronutriente, também considerada um hormônio do tipo esteroide que majoritariamente é produzida via cutânea mediante pós-exposição solar, já que apenas de 10 a 20% da vitamina D necessária para o funcionamento do organismo é adquirida pela dieta (CORNACINI et al., 2015; PEREIRA; SOLÉ, 2015; STEINER; POMPEI; FERNANDES, 2017; ROCHA et al., 2019).

Biologicamente, a vitamina D age semelhante aos hormônios lipossolúveis sintetizados no próprio corpo, influenciando o funcionamento celular, a expressão gênica e vias metabólicas. Dessa forma, a insuficiência e a deficiência da vitamina D acarretam desordens no organismo humano (VEIGA et al., 2016).

Os receptores de vitamina D (RVD), localizados nos núcleos celulares, são responsáveis por mediar o efeito da vitamina D no organismo e estão presentes principalmente em órgãos-alvo dessa substância, a exemplo do intestino, ossos, paratireoides e rins. Todavia, outros tecidos também possuem RVD e representam sensibilidade ao efeito da vitamina D, a exemplo do pâncreas, cérebro, pulmão, fígado, próstata e coração, de modo que o déficit nutricional da vitamina D pode estar associado a fisiopatogênese de inúmeras doenças (PEREIRA; SOLÉ, 2015; ROCHA et al., 2019).

O regulamento técnico sobre a ingestão diária recomendada (IDR) de proteínas, vitaminas e minerais descritos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), na RDC nº 269/2005, adota que 5 µg ou 200 UI, é a quantidade diária de vitamina D que deve ser consumida para atender as necessidades nutricionais de um indivíduo saudável, independente de adultos, crianças, gestantes e lactantes (BRASIL, 2005). No entanto, crianças e adultos com baixa produção cutânea precisam consumir de 600 a 1000 UI para atender suas reais necessidades fisiológicas (MACIEL; REIS, 2017).

A hipovitaminose D é caracterizada pela deficiência ou insuficiência de vitamina D sérica, e o seu diagnóstico é realizado por meio do doseamento da concentração circulante da 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), sendo considerado o melhor indicador de monitoramento da vitamina D, pois é a principal forma sérica da vitamina, e é o metabólito com maior tempo de meia vida, de 2 a 3 semanas (CANUTO et al., 2015; SANTOS; FERNANDES; GARCIA, 2015).

Acredita-se com base em uma prevalência estimada que cerca de 1 bilhão de pessoas em todo o mundo não possuam níveis adequados de vitamina D, sendo importante ressaltar que a hipovitaminose D pode atingir qualquer indivíduo, independente da região geográfica, da faixa etária, da etnia e do sexo (MENDOZA et al., 2016; JARRAH et al., 2018).

No Brasil, embora o clima seja tropical, com luz solar suficiente e pouca variação sazonal, na cidade de São Paulo, 60% dos adolescentes e 50% dos adultos jovens possuem valores inadequados de vitamina D, e cerca de 42% da população idosa também apresenta esta situação nutricional (STEINER; POMPEI; FERNANDES, 2017).

Diante da alta prevalência da hipovitaminose D, bem como suas implicações clínicas, os valores séricos inadequados da vitamina D é considerado um grande problema de saúde pública (SANTOS; FERNANDES; GARCIA, 2015).

Desse modo, há uma necessidade de maior conhecimento e identificação da hipovitaminose D pelos profissionais de saúde, cabendo a eles a reflexão sobre medidas que previnam essa deficiência ou insuficiência vitamínica, bem como suas possíveis complicações.

Por conseguinte, diante dessas razões e pela relevância do tema, foi justificável desenvolver uma pesquisa bibliográfica a fim de esclarecer os assuntos hipovitaminose D e vitamina D, reunindo portanto um conjunto de informações sobre tais temáticas.

2 OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Descrever o impacto da hipovitaminose D no organismo humano.

2.2. Objetivos específicos

- Destacar os fatores responsáveis pela deficiência e insuficiência de vitamina D;
- descrever as doenças relacionadas a hipovitaminose D;
- enfatizar os riscos e benefícios da suplementação de vitamina D e;
- apresentar o papel do farmacêutico frente a suplementação de vitamina D.

3 METODOLOGIA

3.1. Tipo de pesquisa

Trata-se de uma revisão de literatura do tipo integrativa. A revisão integrativa é um método de estudo que permite sintetizar um assunto ou questionamento de maneira sistemática, ordenada e abrangente, incluindo estudos de múltiplas metodologias, ou seja, experimentais e não-experimentais (ERCOLE; MELO; ALCOFORADO, 2014).

Adicionalmente, a revisão integrativa recebe essa denominação por possuir uma abordagem ampla, possibilitando melhor entendimento sobre o fenômeno em estudo, ademais, este tipo de revisão pode incorporar múltiplas finalidades, a exemplo de definição de conceitos, revisão de teorias e a análise de problemas. Assim, a revisão integrativa é reconhecida como uma ferramenta válida durante a prática em saúde baseada em evidências (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

Segundo Botelho; Cunha; Macedo (2011), o desenvolvimento da revisão integrativa de literatura exige basicamente seis etapas intrinsecamente relacionadas:

- 1º Etapa: identificação do tema e seleção da questão de pesquisa;
- 2º Etapa: estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão;
- 3º Etapa: identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados;
- 4º Etapa: categorização dos estudos selecionados;
- 5º Etapa: análise e interpretação dos resultados e;
- 6º Etapa: apresentação da revisão/síntese do conhecimento.

Assim, com fundamento no conceito de revisão integrativa e no conhecimento de suas etapas, elaborou-se inicialmente a questão norteadora: Qual o impacto da hipovitaminose D no organismo humano?

3.2. Fontes de informação

A busca de material ocorreu nos meses de março a setembro de 2020, mediante o site de busca Google Acadêmico, as bases de dados eletrônicas *Pubmed*, *Lilacs* (Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), *Scielo*

(*Scientific Electronic Library Online*) e *ScienceDirect*, e consultas nos sites de conselhos e sociedades brasileiras. A última atualização de artigos ocorreu em 23/09/2020.

3.3. Estratégia de busca

Para o norteamento da pesquisa, foram utilizados os descritores, vitamina D, hipovitaminose, suplementação e farmacêutico, bem como suas respectivas traduções para o idioma inglês e espanhol. Todavia, como a pesquisa somente com uma palavra-chave envolve discussões amplas e inespecíficas, foi necessário a utilização da associação dos descritores, a exemplo de “Hipovitaminose e vitamina D”, “Suplementação e vitamina D”, “Hipovitaminose e farmacêutico”, e “Farmacêutico e suplementação”, objetivando filtrar e direcionar a busca.

3.4. Critérios de inclusão e exclusão

A figura 1 apresenta esquematicamente o processo de exclusão e inclusão.

Figura 1 - Fluxograma do método de busca mostrando a avaliação e seleção dos estudos.



Fonte: Própria autora, 2020.

Foram incluídos documentos entre 2015 a 2020, nas línguas portuguesa, inglesa ou espanhola abordando o tema vitamina D e/ou hipovitaminose D.

Foram excluídos os trabalhos os trabalhos que envolviam o tema vitamina D e/ou hipovitaminose D, porém, em associação a outros micronutrientes, bem como os trabalhos classificados como monografias, dissertações e teses.

3.5. Procedimento de inclusão

Os trabalhos encontrados tiveram o título e o resumo inicialmente avaliados a fim de verificar se eles seguiam os critérios de inclusão. Posteriormente, os trabalhos pré-selecionados, aqueles que a princípio se enquadraram aos critérios de inclusão, foram lidos na íntegra, e alguns foram descartados por não caracterizarem o objetivo requerido.

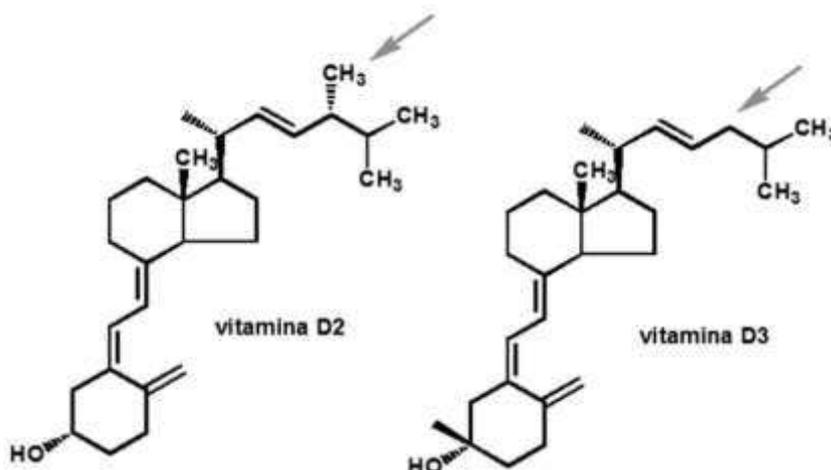
4 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1. Vitamina D

A vitamina D é um micronutriente lipossolúvel que envolve várias substâncias semelhantes aos compostos esteroides (GUMIEIRO et al., 2015; MARTINS; OLIVEIRA, 2020).

Os membros mais importantes da família vitamina D, são ergocalciferol (vitamina D₂) e o colecalciferol (vitamina D₃), (figura 2). A vitamina D₂ normalmente é encontrada em plantas, fungos, alimentos enriquecidos ou mediante a suplementação vitamínica, enquanto a vitamina D₃, além da aquisição por meio dos alimentos e suplementos, é obtida principalmente por meio da fotólise do 7-deidrocolesterol na pele, na derme e/ou epiderme, pós exposição solar, mas especificamente a radiação ultravioleta B (UVB) (PEREIRA; SOLÉ, 2015; LONGO et al., 2016; STEINER; POMPEI; FERNANDES, 2017; JIANG et al., 2020).

Figura 2 - Diferença estrutural (grupo metil), da vitamina D₂ e vitamina D₃.



Fonte: JORGE et al., 2018.

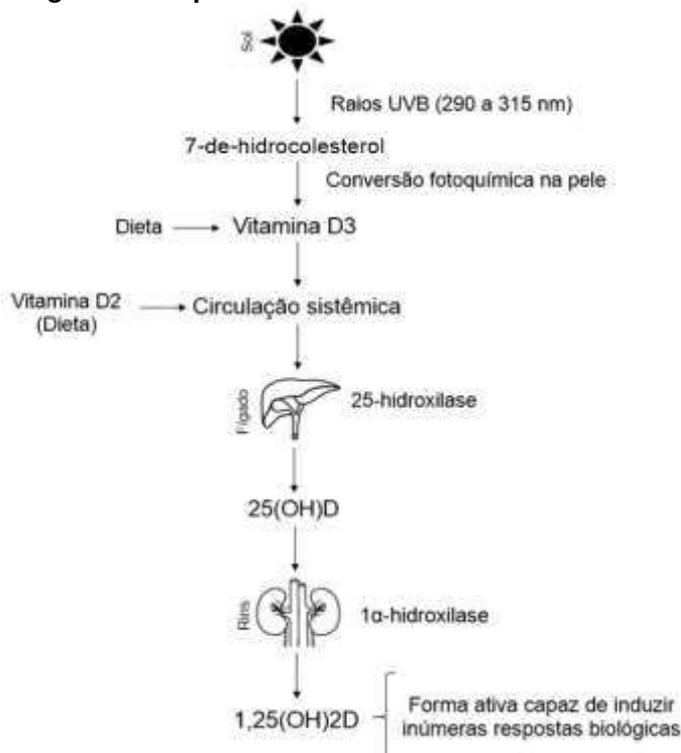
A síntese endógena de vitamina D₃ se inicia com dois processos não enzimáticos, a partir do 7-de-hidrocolesterol, um derivado do colesterol e precursor da vitamina D. Primeiramente há uma quebra no anel B da molécula 7-deidrocolesterol pela radiação UVB, resultando no pré-colecalciferol D₃. Em seguida, ocorre outra reação, não catalítica termossensível, em que o pré-

colecalfiferol D_3 sofre um fenômeno de isomerização e se transforma no colecalciferol (STEINER; POMPEI; FERNANDES, 2017).

Presente na circulação, seja por síntese endógena ou pela absorção intestinal, ambas as formas de vitamina D precisam ser metabolizadas a fim de formar um metabólito mais ativo fisiologicamente (THIEME; HAUSCHILD; SCHIEFERDECKER; 2015).

Dessa forma, o processo de metabolização de vitamina D acontece primeiramente com uma reação de hidroxilação realizada principalmente no fígado, onde se obtém como produto 25(OH)D, metabólito mais estável e abundante da vitamina D. Em seguida, a 25(OH)D sofre outra hidroxilação, geralmente nos rins, mas especificamente nos túbulos proximais, formando a 1,25-di-hidroxitamina D (1,25(OH) $_2$ D), esta que possui meia vida de apenas 4 horas e é responsável por muitas funções biológicas no corpo humano (PEREIRA; SOLÉ, 2015; WENDER, 2017; JIANG et al., 2020). A figura 3 mostra esquematicamente o metabolismo da vitamina D.

Figura 3 - Esquema do metabolismo da vitamina D.



Fonte: PEREIRA; SOLÉ, 2015 (Adaptado).

Ainda, ocorre outra hidroxilação nos rins mediante a ação enzimática da 24-hidroxilase. Essa enzima é capaz de converter a 25(OH)D em 24,25 di-

hidroxivitamina D (24,25(OH)₂D), um metabólito biologicamente inativo. Essa hidroxilação é portanto funcional na manutenção dos níveis de vitamina D adequados no organismo, a fim de estabelecer níveis não tóxicos da 1,25(OH)₂D. Ademais, a elevada concentração da 25(OH)D, por feedback negativo, inibe a 25-hidroxilase, objetivando também manter os níveis homeostáticos da vitamina D (STEINER; POMPEI; FERNANDES, 2017).

Além disso, os níveis séricos de fósforo, cálcio e o hormônio da paratireoide (HPT), este último responsável por ativar a hidroxilação da 1 α -hidroxilase, também são essenciais no controle do processo metabólico da vitamina D (PEREIRA; SOLÉ, 2015; THIEME; HAUSCHILD; SCHIEFERDECKER; 2015).

Adicionalmente, na corrente sanguínea as formas de vitamina D, 25(OH)D e 1,25(OH)₂D, são encontradas de três formas: 80 a 90% são transportadas por proteínas denominadas proteínas de ligação de vitamina D (PLD), também denominadas de GC-globulinas, 10 a 20% desses metabólitos estão associados a albumina ou quilomícrons, e uma pequena porcentagem, menos de 1%, se encontra livre no plasma. Resumidamente, a PLD é específica no carregamento da vitamina D e a albumina e os quilomícrons se comportam como transportadores de vitamina D não específicos (ÁLVAREZ; SUÁREZ; SERRA, 2016; JIANG et al., 2020).

4.1.1. Alimentos ricos em vitamina D

Embora a vitamina D esteja inserida no grupo das vitaminas, diferente das demais vitaminas, apenas seu consumo alimentar não é suficiente para a manutenção dos ideais níveis séricos de vitamina D (CHÁVEZ et al., 2017).

Para o ser humano a aquisição de vitamina D pela dieta é considerada uma alternativa secundária, já que a principal fonte de vitamina D é a síntese endógena (MARQUES et al., 2017). Ademais, são poucas as fontes alimentares ricas em vitamina D, sendo esta encontrada especialmente em peixes gordurosos (LIMA et al., 2019).

No Brasil, o consumo de alimentos ricos em vitaminas D, a exemplo do salmão, fígado, arenque, sardinha e cavala é muito baixo e geralmente não faz parte dos hábitos alimentares da população desse país (SILVA et al., 2020). É importante enfatizar, que um dos fatores que contribui para o pouco consumo de alimentos ricos em vitamina D no Brasil, é o fato de que esse grupo de alimentos também são ricos

em colesterol (FRAGA; SCHUCH; SILVA, 2018). O quadro 1 apresenta alguns alimentos ricos em vitamina D e as respectivas quantidades dessa vitamina em cada alimento.

Quadro 1 - Alimentos ricos em vitamina D.

Alimento	Porção	Quantidade de vitamina D no alimento em UI*
Salmão selvagem	100 g	600 – 1.000 UI de vitamina D3
Salmão de criação	100 g	100 – 250 UI de vitamina D3
Sardinha em conserva	100 g	300 UI de vitamina D3
Cavala em conserva	100 g	250 UI de vitamina D
Atum em conserva	100 g	230 UI de vitamina D3
Óleo de fígado de bacalhau	5 mL	400 – 1.000 UI de vitamina D3
Gema de ovo	1 unidade	20 UI de vitamina D3
Cogumelos frescos	100 g	100 UI de vitamina D2
Cogumelos secos ao sol	100 g	1.600 UI de vitamina D2

UI*: Unidades internacionais.

Fonte: JORGE et al., 2018.

A absorção da vitamina D (D₂ e D₃), obtida pela ingestão na dieta, é realizada no intestino, principalmente no intestino delgado, assim como ocorre com outras substâncias lipídicas. A vitamina D, incorporada a quilomícrons, percorre a circulação linfática até a circulação sanguínea e os órgãos responsáveis pela a sua metabolização e ativação (THIEME; HAUSCHILD; SCHIEFERDECKER, 2015).

4.2. Diagnóstico da hipovitaminose D

No laboratório clínico o doseamento da vitamina D normalmente inclui a automatização e envolve como padrão-ouro os ensaios de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) e a Espectrometria de Massas em Tandem (LC-MS/MS). Todavia, imunoenaios automatizados também são utilizados para a dosagem da vitamina D, a exemplo do Radioimunoensaio (RIA), um método rápido e de baixo custo, quando comparado aos métodos de padrão-ouro (ATEF, 2018).

O diagnóstico da insuficiência ou deficiência de vitamina D, que caracteriza o que denominamos de hipovitaminose D, é realizado por meio do doseamento do 25(OH)D no soro do paciente (JIANG et al., 2020). Esse metabolito representa a soma da vitamina D obtida pela ingestão alimentar e aquela proveniente da síntese cutânea (MARQUES et al., 2017).

Na literatura há controvérsia entre os valores séricos ideais de vitamina D e os valores de ingestão diária adequado para alcançar esse limite ideal. Assim, não existe um consenso literário que determine valores insuficientes, deficientes e ideais de vitamina D (MARQUES et al., 2017). Esse não consenso é definido pela variação da necessidade fisiológica de vitamina D entre os indivíduos, influenciadas por exemplo pela idade e o sexo (FÁVERO; ZANCANARO, 2018).

Assim, em muitos artigos, a deficiência de vitamina D é definida, quando a concentração circulante dessa vitamina está < 20 ng/mL, a insuficiência é marcada pelos níveis < 30 ng/mL, e as concentrações consideradas ideais, ou melhor suficientes, são definidas entre 30 e 100 ng/mL (MORI et al., 2015; RADOMINSKI et al., 2017).

No entanto, a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) em 2017, anunciou que para a população saudável até 60 anos de idade valores > 20 ng/mL é o desejável e valores entre 30 e 60 ng/mL são recomendados para a população de risco. Desse modo, os níveis séricos entre 10 e 20 ng/mL são considerados insuficientes e valores < 10 ng/mL são considerados de alto risco para o surgimento de doenças relacionadas a hipovitaminose D (SBEM, 2017).

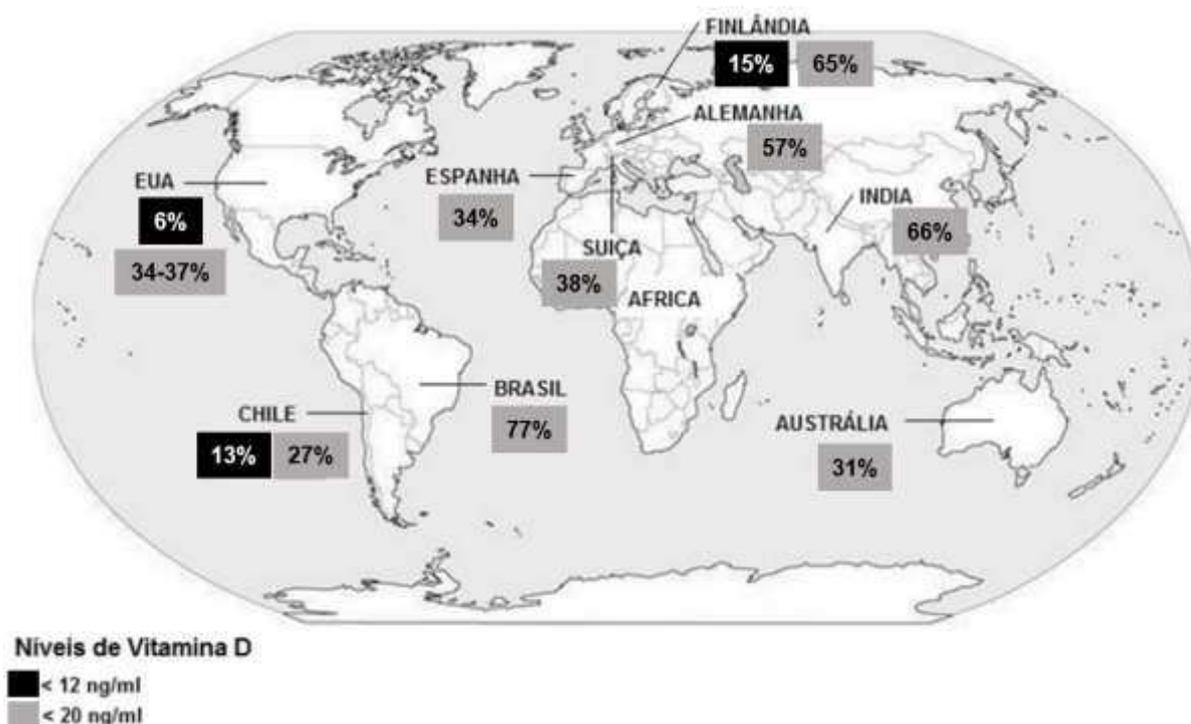
É necessário destacar que o rastreio da hipovitaminose D é recomendado apenas em indivíduos que apresentem risco para essa condição, a exemplo de idosos e pacientes institucionalizados (MARQUES et al., 2017).

4.3. Epidemiologia da hipovitaminose D e sintomatologia

A hipovitaminose D, definida como insuficiência ou deficiência de vitamina D, é considerada um problema social não apenas restrito ao Brasil, mas a população mundial (SILVA et al., 2020).

A figura 4 apresenta o mapa mundial e a distribuição epidemiológica da hipovitaminose D.

Figura 4 - Prevalência mundial dos níveis inadequados de vitamina D.



Fonte: JORGE et al., 2018.

Nesse mapa (figura 4), é possível visualizar que muitos países são acometidos pela deficiência e insuficiência de vitamina D, e que 77% dos brasileiros possuem níveis de vitamina D inadequados, ou seja, inferior a 20 ng/mL.

No Brasil, a hipovitaminose D acomete indivíduos de todas as faixas etárias (SILVA et al., 2020). Especificamente, a hipovitaminose D nesse país, atinge cerca de 60% dos adolescentes, 40 a 58% dos adultos jovens e chega a atingir 83% dos idosos (FELTRIN et al., 2019). Em concordância, Marques et al. (2017), destacam que os idosos são geralmente o grupo populacional mais susceptível ao desenvolvimento da hipovitaminose D, pois possuem baixa ingestão alimentar, diminuída absorção intestinal, realizam poucas atividades ao ar livre e possuem uma menor síntese cutânea de vitamina D.

A sintomatologia da hipovitaminose D é variada e vai depender da gravidade e duração da deficiência ou insuficiência de vitamina D. Assim, a hipovitaminose D pode ser assintomática, o que dificulta o seu diagnóstico, ou pode se manifestar como o atraso no crescimento e desenvolvimento, dores ósseas e irritabilidade. Quando grave e prolongada, o indivíduo apresenta hipofosfatemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia e acentuação da elevação PTH (SILVA et al., 2020).

Além dos problemas esqueléticos, esses bem escritos na literatura, a hipovitaminose D vem sendo associada a muitas outras desordens homeostáticas e conseqüentemente a múltiplas doenças, como as crônicas não transmissíveis, além de estar relacionado ao elevado risco de mortalidade. No entanto, é necessário destacar que há ainda uma necessidade de melhor caracterizar a hipovitaminose D e suas conseqüências clínicas (CANUTO et al., 2015).

4.4. Fatores relacionados a hipovitaminose D

A hipovitaminose D é causada primordialmente pela a baixa exposição solar e baixa produção endógena dessa vitamina, e secundariamente pela insuficiente ingestão alimentar, pois poucos alimentos possuem alto teor dessa vitamina, como a gema do ovo e peixes azuis (CANUTO et al., 2015; PEREIRA; SOLÉ, 2015).

É importante ressaltar que a produção de vitamina D via cutânea está associada a vários fatores ambientais como estação do ano, latitude, hora de exposição e fatores individuais como, idade, tipo de pele e o uso de protetor solar (CANUTO et al., 2015). O fator de proteção 30, por exemplo, reduz cerca de 95% da síntese de vitamina D, e peles com a tonalidade mais escura, precisam de um tempo de exposição solar de 3 a 5 vezes maior para sintetizar valores iguais dessa vitamina que são sintetizadas por peles claras (PEREIRA; SOLÉ, 2015).

Adicionalmente, o envelhecimento humano contribui com a diminuição da síntese de vitamina D devido à baixa espessura das camadas da pele e à baixa síntese e disponibilidade da 7-de-hidrocolesterol. Inclusive, a hipovitaminose D no Brasil, é mais associada ao envelhecimento humano do que ao clima, já que nesse país o clima é tropical e possui elevada incidência de raios UVB (FELTRIN et al., 2019).

Outro fator relacionado a hipovitaminose D é a poluição atmosférica, pois esta pode agir como filtro solar também prejudicando a produção cutânea dessa vitamina (PEREIRA; SOLÉ, 2015). Ainda, a exposição a fumaça do tabaco também vem sendo associado a baixa concentração sérica da 25(OH)D (MANAVI; MILLS; THOMPSON, 2020).

Adicionalmente, outros fatores que estão relacionados a hipovitaminose D são alguns medicamentos, a exemplo dos antirretrovirais, glicocorticoides e anticonvulsivantes, já que esses medicamentos são capazes de aumentar a

atividade enzimática do citocromo P-450 no fígado e conseqüentemente aumentar o catabolismo da vitamina D. Ademais, algumas doenças como linfomas, hipoparatiroidismo primário, doença crônica granulomatosa e insuficiência hepática grave, também contribuem para a deficiência de vitamina D pois também aumentam o metabolismo da 25(OH)D e da 1,25(OH)2D (PEREIRA; SOLÉ, 2015).

Os autores Silva et al. (2020), resumidamente, destacam que o estilo de vida mais moderno contribui para o aumento da hipovitaminose D na sociedade. Eles relatam que algumas medidas que priorizam o conforto humano, a exemplo do uso de veículos fechados, a prática de exercícios em ambientes climatizados, a criação de produtos cosméticos que evitem o câncer de pele e o uso de roupas que absorvem a radiação UVB, comprometem a homeostasia corporal e influencia no surgimento da deficiência ou insuficiência de vitamina D.

Inclusive, no que se refere a baixa ingestão alimentar da vitamina D, é importante destacar o aumento considerável do consumo populacional de alimentos ultraprocessados, em que geralmente a concentração de vitaminas, como a vitamina D, chegam a ser 2 vezes inferior aos teores encontrados nos alimentos minimamente processados ou *in natura* (LOUZADA et al., 2015).

Além disso, muitos alimentos industriais fortificados com vitamina D não estão de acordo com a rotulagem, por isso, não devem ser considerados como fonte dietética exclusiva ou prioritária de vitamina D.

Na tabela 1 pode-se visualizar a avaliação dos teores de vitamina D em alguns produtos industrializados.

Tabela 1 - Teores de vitamina D em produtos lácteos fortificados.

Tipo de amostras	Tipo de vitamina D	Teor em vitamina D no rótulo	Teor de vitamina D determinado laboratorialmente ($\mu\text{g}/100\text{ g}$) \pm incerteza
logurte líquido infantil	D3	0,83 $\mu\text{g}/100\text{ g}$	0,60 \pm 0,2
Queijo fresco tipo “queijinho”	D3	1,05 $\mu\text{g}/100\text{ g}$	0,39 \pm 0,09
Leite fermentado probiótico	D3	0,75 $\mu\text{g}/100\text{ g}$	0,60 \pm 0,2
Leite de vaca meio-gordo	D3	0,75 $\mu\text{g}/100\text{ MI}$	0,28 \pm 0,07
Leite achocolatado	D3	0,8 $\mu\text{g}/100\text{ MI}$	0,60 \pm 0,2

Fonte: PARREIRA; SERRA; DIAS, 2015 (Adaptado).

Na tabela acima observa-se que os produtos apresentaram desvios negativos em relação ao rótulo, com variação entre 20 e 63% de desvio negativo (PARREIRA; SERRA; DIAS, 2015).

No Brasil, em todas as cinco regiões, a dieta normalmente é pobre em vitamina D e a ingestão alimentar média dessa vitamina em homens e mulheres acima de 40 anos, de todos os níveis sociais e econômicos, é cerca de 1,81 µg/dia. Diante disso, nota-se que esse valor é bastante inferior à dose diária geralmente recomendada de 5-15 µg/dia (DAMASCENO et al., 2015).

4.5. Doenças relacionadas a hipovitaminose D

4.5.1. Osteoporose, hiperparatireoidismo secundário, osteomalácia e raquitismo.

A osteoporose é a principal causa de fraturas ósseas em indivíduos maiores de 50 anos e estima-se que cerca de 200 milhões de pessoas no mundo são afetados por essa doença. A osteoporose é descrita como uma doença que acomete majoritariamente mulheres no período pós-menopausa e idosos, e é uma doença caracterizada pela insuficiente massa óssea, o que contribui para a fragilidade desse tecido e aumento da suscetibilidade de fraturas (MENDOZA et al., 2016; RADOMINSKI et al., 2017).

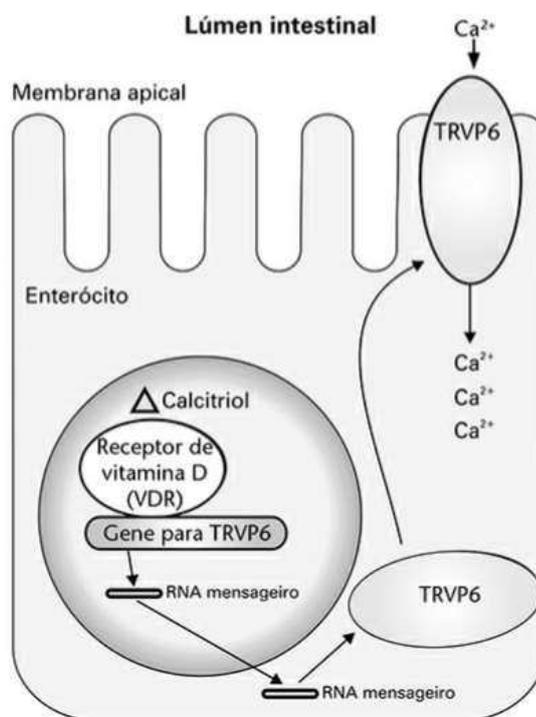
A mineralização óssea, está relacionada a vários fatores, a exemplo de modificações na síntese de osteoide, a baixas concentrações de cálcio ou fósforo, a alterações no pH do osso (acidoses metabólicas) e principalmente a hipovitaminose D (BRASIL, 2016).

Assim, além da idade, sexo, tabagismo, alcoolismo e histórico genético, a hipovitaminose D é um importante fator de risco para o desenvolvimento da osteoporose (MENDOZA et al., 2016; RADOMINSKI et al., 2017).

A 1,25(OH)₂D tem como primordial função atuar na regulação dos níveis adequados de cálcio e do fósforo no corpo humano, ambos imprescindíveis para a contituição óssea (SANTOS; FERNANDES; GARCIA, 2015).

Na figura 5 mostra-se o esquema de regulação da absorção de cálcio, proveniente da dieta, mediado pela vitamina D.

Figura 5 - Vitamina D induz a expressão de genes relacionados a absorção de cálcio.



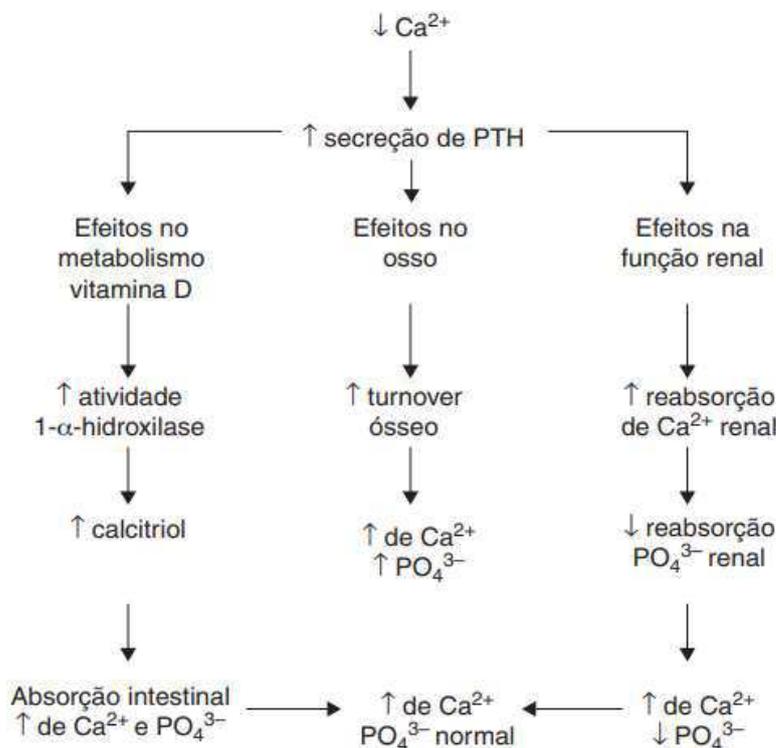
Fonte: COZZOLINO, 2015.

Quando as concentrações plásmáticas de cálcio sofre redução, a $1,25(OH)_2D$ estimula a absorção de cálcio atuando sobre o enterócito. No núcleo das células intestinais, os RVD estão conectados a promotores de genes que são capazes de codificar proteínas, a exemplo da TRVP6 e a calbindina, responsáveis pela captação e transporte intracelular do cálcio respectivamente, aumentando a absorção desse mineral no intestino. Resumidamente, quando a vitamina D liga-se a seu receptor específico, o DNA sofre alterações conformacionais, permitindo que a RNA polimerase inicie a etapa de transcrição gênica, a fim de normalizar as concentrações do cálcio no plasma (figura 5) (COZZOLINO, 2015).

Assim, a hipovitaminose D reduz a absorção de cálcio e fósforo no intestino, estimulando medidas compensatórias, a exemplo do aumento da secreção do HPT, podendo resultar em um hiperparatireoidismo secundário (VEIGA et al., 2016; FERREIRA et al., 2017).

A figura 6 representa os efeitos do aumento do HPT no organismo humano no mecanismo regulatório dos níveis de cálcio e fósforo circulantes.

Figura 6- Mecanismos regulatórios dos níveis séricos de cálcio e fósforo.



Fonte: PEREIRA; SOLÉ, 2015.

Logo, o HPT age elevando a absorção de cálcio pelos rins, aumentando a atividade da 1α -hidroxilase e influenciando a mobilização de cálcio ósseo, mediante a modulação da funcionalidade osteoclástica, o que pode resultar em deformidades e fraturas (VEIGA et al., 2016; FERREIRA et al., 2017).

Adicionalmente, a osteomalácia e o raquitismo também estão relacionados a defeitos na mineralização óssea, portanto podem ser ocasionados pela hipovitaminose D e pela perturbação na absorção de cálcio e fósforo. A osteomalácia, acomete adultos, e é caracterizada por problemas na mineralização da matriz óssea, sendo considerada uma das causas da baixa densidade mineral óssea (BRASIL, 2016).

O raquitismo foi a primeira doença citada na literatura, cuja fisiopatologia estava associada a hipovitaminose D. Essa doença acomete crianças, e pode ser definida como a baixa mineralização das cartilagens de crescimento, resultando em retardo do crescimento da criança e em deformidades esqueléticas (BRASIL, 2016; JIANG et al., 2020).

4.5.2. Diabetes

O *Diabetes mellitus* (DM), trata-se de uma Doença Crônica não Transmissível (DCNT), caracterizada por ser um conjunto de alterações metabólicas capazes de gerar uma hiperglicemia constante, sendo considerada um dos primordiais fatores para o surgimento de doenças cardiovasculares e o acidente vascular encefálico (ROSSANEIS et al., 2019).

A doença DM pode ser classificada principalmente em tipo 1 e 2, o primeiro está relacionado a uma destruição autoimune das células pancreáticas que produzem insulina, gerando deficiência desse hormônio, cuja função é estimular a redução de glicose na corrente sanguínea; o segundo, está associado a resistência à insulina, com o aumento de glicose no sangue e a diminuição do uso periférico desse carboidrato, ocasionando uma disfunção das células beta secretora (CORNACINI et al., 2015; ADA, 2019).

O DM é um problema social multifatorial, como o sedentarismo, hábitos alimentares e estresse contemporâneo (BRAGA et al., 2017). Além disso, o nível de vitamina D vem sendo associado ao surgimento dessa enfermidade (FERRAZ et al., 2018). Essa hipótese, foi sugerida primeiramente em 1967 por Milner e Hales, estudiosos que descobriram a partir de análises em coelhos, que a secreção da insulina era dependente de minerais intensamente regulados pela vitamina D, a exemplo do cálcio (PANNU et al., 2017).

A identificação dos RVD nas células β do pâncreas induzem a possível relação do DM com a hipovitaminose D. Acredita-se que as baixas concentrações de 25(OH)D e a forma ativa da vitamina D, inibem a liberação de insulina pelas células pancreáticas. No entanto, o mecanismo regulatório da vitamina D sobre as células β ainda não foram totalmente esclarecidos. Ademais, o déficit de vitamina D não tem sido associado exclusivamente a diminuição de secreção da insulina, mas também ao aumento da resistência a esse hormônio, tanto em humanos como em animais (CORNACINI et al., 2015).

Resumidamente, a vitamina D pode agir nas células β do pâncreas por ligação direta ao RVD e pela expressão local da enzima 1α -hidroxilase, contribuindo com a secreção de insulina. Já a sensibilidade a insulina pode ser aumentada pela presença da vitamina D e a eventual estimulação da expressão dos RVD nos tecidos periféricos e ativação dos PPARs (receptores ativados por proliferadores de

peroxissomos), estes que possuem ação sobre a sensibilidade da insulina nos músculos esqueléticos e no tecido adiposo (JORGE et al., 2018).

Ademais, indiretamente a vitamina D pode atuar na secreção e sensibilidade a insulina mediante a regulação do fluxo e concentração de cálcio nos tecidos periféricos e nas células pancreáticas, isso favorece a clivagem da pro-insulina em insulina, este que é um processo cálcio-dependente. Ainda, é necessário destacar que a redução do cálcio em tecidos musculares e adipócitos, induz a redução da transdução do sinal e da atividade do receptor GLUT-4 e essa alteração pode resultar no aumento da resistência à insulina (JORGE et al., 2018; SILVA JÚNIOR et al., 2019).

Testes *in vivo* mostraram que a 1,25(OH)D inibe em indivíduos saudáveis a expressão gênica de citocinas inflamatórias, a exemplo da interleucina-1 β , interleucina-6, interleucina-8, interleucina-12 e o fator de necrose tumoral α (TNF- α). No DM a vitamina D mostrou redução de processos inflamatórios, contribuindo com o retardo da progressão da doença e com a preservação funcional das células betas no pâncreas (FERRAZ et al., 2018; SILVA JÚNIOR et al., 2019).

Um estudo realizado por Pannu et al. (2017), desenvolvido em Victoria, no sudeste da Austrália, avaliou amostras de sangue em jejum de 3.393 adultos de idades variáveis de 18 a 75 anos, realizando testes de dosagem de vitamina D, glicemia e hemoglobina glicada (HbA1c), permitindo concluir que quanto maior a dosagem de 25(OH)D, menor eram os resultados da glicose em jejum, assim como os valores da HbA1c, sugerindo portanto um efeito direto da vitamina D sobre a prevenção do DM.

Adicionalmente, diante dessas evidências sobre a relação do DM e a vitamina D, acredita-se que a suplementação vitamínica seja também um fator benéfico no tratamento do DM, estimulando uma secreção insulínica mais satisfatória, bem como melhorando a tolerância do corpo a glicose (CORNACINI et al., 2015).

4.5.3. Depressão

A depressão é um distúrbio psicológico que acomete pessoas de todo o mundo, e está relacionada a diversos fatores como genético, biológico e ambientais. O estado nutricional do indivíduo, a exemplo da insuficiência e deficiência de vitaminas, é um exemplo de fator ambiental (BAHRAMI et al., 2018).

A primeira associação entre vitamina D e depressão foi relatada a mais de 2 mil anos na obra literária de Jordanes *The Origin e Ações dos Godos*, em que houve a citação de que insuficientes níveis de vitamina D eram associados a transtornos depressivos maior ou o surgimento de sintomas depressivos (BICKOVA et al., 2015).

A fisiopatologia da depressão ainda é uma discussão atual, todavia, a neuroquímica tem destaque sobre a causa do surgimento dessa doença. Muitos estímulos como a ação psicomotora, o estado de humor, o apetite e o sono, são regulados pela liberação de neurotransmissores durante as sinapses nervosas. Assim, sugere-se que a depressão seja causada por um desequilíbrio bioquímico no sistema nervoso, a exemplo da redução de neurotransmissores, principalmente norepinefrina, serotonina e dopamina (COUTINHO et al., 2015; FERREIRA et al., 2015).

Os RVD foram encontrados em regiões do cérebro associados a depressão, como o hipotálamo, o córtex pré-frontal e a substância negra, dessa forma a vitamina D é considerada um neurosteróide. Adicionalmente, foi descoberto que a vitamina D eleva a expressão gênica responsável por codificar a tirosina hidroxilase, uma enzima precursora da dopamina e da norepinefrina. Ademais, a 25(OH)D fornece considerável proteção aos efeitos da redução dos neurotransmissores dopamina e norepinefrina, frente a intoxicação por metanfetamina (PORTO; SILVA; SOUGEY, 2019).

Os autores Braga et al. (2017), destacaram que a insuficiente exposição solar, refletida na hipovitaminose D está associada a complicações de sintomas depressivos, já que sua ação contribui para a regulação de neurotransmissores, e portanto o clima frio e chuvoso, encontrados normalmente no inverno, influenciam sinais depressivos e isolamento social.

Ainda, cerca de um terço da população com DM possui depressão, o que sugere a existência de uma comunicação entre essas duas patologias. Os níveis glicêmicos elevados são capazes de influenciar o estado de humor humano, a exemplo da indução de sentimentos negativos (BRAGA et al., 2017). Desse modo, sabendo que há evidências da DM com a deficiência de vitamina D, pode-se supor que mesmo que indiretamente, haja interferência da hipovitaminose D com o surgimento da depressão.

Os autores Bicikova et al. (2015), enfatizaram que embora haja relatos que relacionam a deficiência de vitamina D e depressão, não se tem evidências suficientes que confirmem que a suplementação vitamínica é uma terapia eficaz na redução dos sintomas depressivos.

Em contrapartida, um estudo controlado por placebo, duplo-cego, realizado por Porto, Silva e Sougey (2019), no estado de Pernambuco, com 224 adultos de idades variáveis entre 18 a 60 anos de idade, diagnosticados com depressão e dependentes de tratamento com antidepressivos, verificaram que a suplementação de vitamina D (50.000 UI por semana) por um período de 6 meses, gerou efeitos terapêuticos sobre a depressão, refletidos na melhora dos sintomas depressivos, avaliados mediante a aplicação da Escala de Depressão de Montgomery-Asberg, um teste psiquiátrico com perguntas estruturadas sobre a doença, que foi aplicado antes da suplementação e depois dos 6 meses de tratamento. Ademais, os autores avaliaram o risco de suicídio dos pacientes, utilizando a Escala de Classificação de Gravidade Suicídio de Columbia, uma ficha avaliativa, e como resultado os autores obtiveram uma relevante redução do risco de suicídio dos participantes.

Assim, a suplementação de vitamina D para os pacientes com sintomas depressivos pode ser futuramente sugerida como uma terapia complementar as terapias convencionais, objetivando possivelmente melhorar o quadro depressivo do indivíduo e disponibilizar melhor qualidade de vida para o mesmo.

4.5.4. Hipertensão arterial

Hipertensão arterial é uma doença crônica que pode ser causada por múltiplos fatores e é caracterizada pelo aumento sustentado dos níveis pressóricos, geralmente a sistólica ≥ 140 mmHg e/ou a diastólica ≥ 90 mmHg. É necessário destacar, que a hipertensão arterial, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), atinge de 20 a 40% da população adulta mundial, sendo um dos importantes fatores de risco conhecidos e controláveis para o surgimento de doenças cardiovasculares a exemplo de infarto, acidente vascular cerebral e a insuficiência renal crônica (FIÓRIO et al., 2020).

A hipovitaminose D vem sendo fortemente associada ao risco elevado de desenvolvimento de hipertensão arterial, porém, na literatura, o mecanismo fisiopatológico dessa associação ainda não está totalmente esclarecido. Sugere-se

que a deficiência de vitamina D tenha relação com o aumento da atividade do sistema renina angiotensina aldosterona (MCMULLAN et al, 2018).

Resumidamente, a renina é uma enzima sintetizada pelas células justaglomerulares, nos rins, que converte angiotensinogênio em angiotensina I, e a partir disso estimula a síntese de angiotensina II e conseqüentemente a liberação da aldosterona. A angiotensina II e a aldosterona são responsáveis por aumentar a pressão arterial (PA), estimulando vasoconstrição e retenção hidrossalina. Desse modo, a vitamina D age inibindo a expressão gênica da renina, impedindo a estimulação aumentada desse sistema (JORGE et al., 2018).

Além disso, em nível celular, a vitamina D vem sendo tratada como anti-hipertensivo por atuar na produção reduzida de citocinas pró-inflamatórias e por atuar na função endotelial aprimorada (MIRHOSSEINI; VATANPARAST; KIMBALL, 2017).

O endotélio executa fundamental papel protetor do vaso sanguíneo, por meio da *shear stress*, ou tensão de cisalhamento, em que o fluxo sanguíneo exerce sobre as células endoteliais. Os RVD encontrados no endotélio e ativados mediante a presença da vitamina D, promove a expressão gênica de o fator de crescimento endotelial vascular (FCEV), este que ao se ligar ao receptor do FCEV, resulta na modificação de algumas atividades celulares, a exemplo de proliferação e o aumento de vida celular, e a permeabilidade vascular (CARDOSO et al., 2020).

Uma análise realizada no Canadá, com 529 participantes, desenvolvida com hipertensos e a suplementação de vitamina D, foi possível verificar que as concentrações séricas de 25(OH)D \geq 100 nmol/L (\geq 36,25 ng/mL), estavam relacionadas a uma redução significativa da pressão arterial sistólica e diastólica e da pressão arterial média. A partir disso, embora necessite de mais estudos que associem a hipovitaminose D e o aumento da pressão arterial, sugere-se que a reposição de vitamina D pode ser uma alternativa de baixo custo para reduzir a pressão arterial em hipertensos (MIRHOSSEINI; VATANPARAST; KIMBALL, 2017).

4.5.5. Doenças cardiovasculares

Diversos fatores estão associados ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV), como o tabagismo, sedentarismo, etilismo e dislipidemias.

Todavia, deficiências nutricionais a exemplo da hipovitaminose D também vem sendo atribuída a gênese das DCV (MELO et al., 2017).

A diminuição de vitamina D sérica, vem sendo relacionada ao comprometimento funcional sistólico e diastólico do ventrículo esquerdo, e portanto com a contribuição do surgimento ou progressão da insuficiência cardíaca. Assim, sugere-se que a avaliação nutricional da vitamina D, pode ser um marcador para as complicações cardiovasculares, contribuindo para a classificação dos pacientes de risco desde a atenção primária. No entanto, o ecocardiograma é ainda o método clínico confiável capaz de oferecer um diagnóstico preciso da insuficiência cardíaca nos estágios iniciais da doença (MACEDO et al., 2019).

Adicionalmente, sugere-se que as baixas concentrações da vitamina D são capazes de reduzir a proteção cardiovascular, pois a 1,25(OH)2D, além de possuir atividade de reduzir a expressão de substâncias pró-inflamatórias, a exemplo da IL-1 β , também possui ação sobre mediadores inflamatórios, regulando a atividade de células do sistema imune como monócitos, macrófagos e linfócitos T e B. Dessa forma, essa diminuição da proteção cardiovascular, possibilita o aumento da resposta inflamatória vascular e um meio mais propício ao surgimento de DCV, pois é sabido que o processo inflamatório está relacionado com a patogênese da aterosclerose (MELO et al., 2017; CERIT; CERIT, 2019; CARDOSO et al., 2020).

Ademais, a disfunção das células endoteliais pode resultar em modificação das válvulas cardíacas, resultando na doença valvular cardíaca. Desse modo, sabendo que a vitamina D ativa o FCEV, e esse fator angiogênico estimula a função das células endoteliais, supõe-se que a hipovitaminose D pode ser um fator causador de danos das válvulas cardíacas (SARKAR et al., 2016).

Um estudo realizado por Prezzi (2015), relacionou o tratamento de células cardíacas com vitamina D, em meio ao estresse da homocisteína, um aminoácido sulfurado obtido como produto do metabolismo da metionina que está comumente relacionado as doenças cardiovasculares, e concluiu um efeito cardioprotetor da vitamina D. Segundo esses autores, a vitamina D reverte o estresse oxidativo provocado pela homocisteína, e pode ser uma futura opção terapêutica na prevenção e no retardo de DCV provocados pela hiperhomocisteinemia leve, porém destacam a necessidade de mais estudos a fim de esclarecer o mecanismo cardioprotetor da vitamina D.

Todavia, como a vitamina D vem sendo associada também a doenças que são consideradas fatores de risco para o adoecimento cardíaco, a exemplo da hipertensão arterial e o diabetes, entende-se que de forma direta ou indireta a vitamina D esteja relacionada às DCV. A hipertensão por exemplo, é responsável por causar 51% das mortes por AVC e 45% das mortes por cardiopatias no mundo (LUTSEY et al., 2015; FIÓRIO et al., 2020).

4.5.6. Coronavírus 2019 (Covid-19)

Em Wuhan na China, no final de 2019, surgiu um novo coronavírus, denominado de coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2), causador da doença coronavírus 2019 (Covid-19), que rapidamente se disseminou para diversos países resultando em pandemia conforme a Organização Mundial da Saúde, e atingindo uma mortalidade de 4% no mundo. Diante disso, e da procura por tratamento efetivos e seguros, essa doença se tornou alvo de muitas preocupações e discussões (BARBOSA et al., 2020).

As manifestações clínicas da covid-19 estão relacionadas a um desenvolvimento de um estado inflamatório em decorrência do aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias, e os sintomas podem ser variados desde cansaço, tosse, febre, pneumonia, choque séptico e a síndrome respiratória aguda grave. Assim, algumas vitaminas e minerais que auxiliam a resposta imune e atuam em processos inflamatórios se tornaram possíveis alternativas terapêuticas (MARTINS; OLIVEIRA, 2020; GHAVIDELDARESTANI; HONARDOOST; KHAMSEH, 2020).

É sabido que as concentrações ideais de nutrientes é essencial na prevenção de doenças infectocontagiosas pois atuam no adequado funcionamento do sistema imunológico. Desse modo, a vitamina D tem recebido grande destaque sobre o ideal funcionamento do sistema imune, e com isso, a suplementação de vitamina D e seus possíveis resultados positivos sobre a prevenção e tratamento da covid-19 têm sido amplamente difundido (SILVINO et al., 2020).

Resumidamente, o uso de vitamina D por pacientes com covid-19 baseia-se em dados que mostram que a vitamina D está relacionada com a modulação do sistema imunológico, com a redução de replicação de alguns vírus, como influenza,

e com a capacidade de neutralizar uma hiperinflamação dos pulmões (DUTRA et al., 2020).

Os RVD, são encontrados em diferentes células do sistema imune, a exemplo de células T, células B e células dendríticas. Assim, a vitamina D pode atuar na redução de risco auxiliando a imunidade inata e adquirida. Na imunidade inata a vitamina D aumenta a capacidade quimiotática e fagocitária das células, e o principal mecanismo pelo qual a vitamina D age sobre o sistema inato é ativando as catelicidinas em leucócitos, que são grupos de peptídeos com atividades antimicrobianas de grande espectro, incluindo vírus envelopados e não-envelopados. No sistema adaptativo a vitamina D atua diretamente nas células B e T, aumentando citocinas anti-inflamatórias como a interleucina 10 (IL-10) e o fator transformador de crescimento beta (TGF- β), e atua reduzindo citocinas pró-inflamatórias a exemplo de o fator de necrose tumoral α (TNF- α) e interferon γ (IFN- γ), estas que são geralmente aumentadas em pacientes ventilados em situação crítica, a exemplo de pacientes com covid-19 (RIVERA et al., 2020; SILVINO et al., 2020).

A relação entre vitamina D e infecções virais tem sido discutida, mas o mecanismo pelo qual a hipovitaminose D pode contribuir para o desenvolvimento de doenças virais ainda permanecem desconhecidos, mas pode ser superficialmente compreendido como a ativação de uma estado antiviral que vai desde as atividades imunomoduladoras, como o aumento do nível de células T CD8 + específicas, a indução de processo de autofagia e morte celular programada das células contaminadas, com conseqüente redução da replicação viral (TEYMOORI et al., 2019; GHAVIDELDARESTANI; HONARDOOST; KHAMSEH, 2020). Adicionalmente, a vitamina D aumenta a concentração de moléculas como a β 2 defensina, esta exerce efeito antiviral por atuar como quimioatraente para monócitos e neutrófilos (RIVERA et al., 2020).

O SARS-CoV-2 causa infecção ao entrar na célula do hospedeiro por meio da ligação a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA2) de membrana, esta se comporta como co-receptor para esse vírus. A ECA2 é encontrada em tecidos como o epitélio das vias aéreas, no pulmão, coração e rins, e desempenha importante papel no sistema renina angiotensina, funcionando como conversor da angiotensina II em angiotensina-(1-7), que antagoniza o efeito da angiotensina II, se comportando como vasodilatador e anti-inflamatório (SOUTH; DIZ; CHAPPELL, 2020).

A regulação negativa de ECA2 causada pelo coronavírus resulta em redução dos níveis de angiotensina-(1-7), devido à diminuição da degradação da angiotensina II, com conseqüente acúmulo deste último substrato e intensificação de seus efeitos, inclusive, em animais, esse desequilíbrio resultou em dano pulmonar induzido por sepse, acúmulo de inflamação induzida por angiotensina II, edema pulmonar e piora da função pulmonar (VERDECCHIA; ANGELI; REBOLDI, 2020; SOUTH; DIZ; CHAPPELL, 2020).

Inclusive, pacientes diabéticos, hipertensos, ou pacientes com doenças cardíacas ou pulmonares prévias, ou seja, doenças que podem estar relacionadas a distúrbios no sistema renina angiotensina, podem apresentar de três a quatro vezes mais complicações, hospitalizações e mortalidade do que aqueles sem essas condições preliminares (SOUTH; DIZ; CHAPPELL, 2020).

Assim, sugere-se que a vitamina D seja uma possibilidade de neutralizar a exaltação do sistema renina angiotensina, devido ao seu efeito sobre a redução da atividade da renina e conseqüente redução da atividade da enzima conversora de angiotensina (ECA), e aumento da atividade da ECA2, pois evidências experimentais sugerem que a inibição do sistema renina angiotensina aumente a concentração de ECA2, restaurando o equilíbrio da ECA/ECA2, e diminuindo os danos causados pela concentração aumentada de angiotensina II (MANSUR et al., 2020).

Curiosamente, seria provável que o aumento da ECA2 aumentaria a carga viral, o que por sua vez explicaria o aumento da morbimortalidade da covid-19, no entanto, uma hipótese sugere que a ECA2 é de extrema importância na redução de danos devido a sua atividade de degradar a angiotensina II, de modo que a redução da ECA2 pelo o coronavírus agrava a situação patogênica no pulmão (SOUTH; DIZ; CHAPPELL, 2020).

Adicionalmente, Dutra et al. (2020), citam que pacientes com covid-19 apresentam uma alta prevalência de hipovitaminose D, assim, a compensação de vitamina D pode ser necessária, e alcançada com a exposição solar, o máximo de tempo possível, com o consumo de alimentos ricos em vitamina D e inclusive pela administração de calcitriol por via intravenosa, este último direcionado particularmente em pacientes com a função respiratória comprometida. Todavia, recomendam que essa compensação deve ser avaliada e acompanhada por profissionais de saúde qualificados.

Todavia, sabendo que a covid-19 é uma doença recente e ainda pouco conhecida, sugere-se o desenvolvimento de estudos clínicos que permitam avaliar a eficácia e as concentrações ideais da vitamina D para um possível tratamento ou prevenção da covid-19, pois, ainda, não se tem evidências suficientes para justificar a suplementação com vitamina D na prevenção e no tratamento da infecção por COVID-19. Ademais, é necessário enfatizar que o consumo inadequado de qualquer substância, como a vitamina D, pode causar reações adversas e até agravar os sintomas causados pela covid-19 (OLIVEIRA et al., 2020; SILVINO et al., 2020; SOUTH; DIZ; CHAPPELL, 2020).

Por conseguinte, o quadro 2 permite visualizar um resumo das doenças associadas a hipovitaminose D e os principais motivos que influenciam essas associações.

Quadro 2-Resumo das doenças associadas a hipovitaminose D.

Doenças	Autor/ano	Tipo de estudo	Hipovitaminose D
Osteoporose, hiperparatireoidismo secundário, osteomalácia e raquitismo.	Veiga et al., 2016	Estudo observacional transversal	Reduz a absorção de cálcio e fósforo no intestino
Diabetes	Cornacini et al., 2015.	Estudo transversal retrospectivo	Inibe a liberação de insulina pelas células pancreáticas
	Jorge et al., 2018	Revisão de literatura	Reduz a ativação dos PPARs (receptores ativados por proliferadores de peroxissomos) e reduz o fluxo e concentração de cálcio nos tecidos periféricos e nas células pancreáticas
	Silva Júnior et al., 2019	Revisão de literatura	Reduz a transdução do sinal e da atividade do GLUT-4.
	Ferraz et al., 2018	Estudo transversal, analítico e observacional	Aumenta a expressão de citocinas inflamatórias, tais como: interleucina-1 β , interleucina-6, fator de necrose tumoral α (TNF- α), interferon γ , interleucina-8 (IL 8) e interleucina 12
Depressão	Porto; Silva; Sougey, 2019.	Ensaio clínico randomizado, controlado por placebo, duplo-cego	Reduz a expressão gênica da tirosina hidroxilase

Hipertensão arterial	Mcmullan et al, 2018	Estudo de ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo	Aumenta a atividade do sistema renina angiotensina aldosterona
	Mirhosseini; Vatanparast; Kimball, 2017	Estudo de caso-controlado	Aumenta citocinas pró-inflamatórias
	Cardoso et al., 2020	Revisão de literatura	Reduz a expressão gênica de o fator de crescimento endotelial vascular (FCEV)
Doenças cardiovasculares	Melo et al., 2016	Estudo observacional do tipo transversal	Aumenta a resposta infamatória vascular
	Sarkar et al., 2016	Revisão de literatura	Reduz o FCEV, e esse estimula disfunção das células endoteliais
	Prezzi, 2015	Estudo experimental	Aumenta o estresse oxidativo causado pela homocisteína
Covid-19	Dutra et al., 2020	Revisão de literatura	Reduz a atividade do sistema imunológico, prejudica a redução de replicação viral, e impede a neutralização de uma hiperinflamação
	Mansur et al., 2020	Revisão de literatura	Resulta em aumento de angiotensina II e seus efeitos
	Rivera et al., 2020	Revisão de literatura	Reduz a concentração de moléculas como a $\beta 2$ defensina
	Silvino et al., 2020	Revisão de literatura	Baixa ativação das catelicidinas em leucócitos

Fonte: própria autora, 2020.

4.6. Suplementação de vitamina D: risco e benefícios

Farmacologicamente como tratamento para a hipovitaminose D existe a suplementação vitamínica (SANTOS; FERNANDES; GARCIA, 2015). Todavia, é necessário enfatizar que normalmente a exposição solar diária recomendada, geralmente de 5 a 30 minutos, entre 10h a 15h (sem uso de protetor solar), somado a uma dieta equilibrada e individualizada, são capazes de fornecer todas as vitaminas e minerais em quantidades essenciais para o funcionamento do corpo humano (OLIVEIRA et al., 2020).

A rápida disseminação de informações sobre os possíveis benefícios da suplementação de vitamina D, como a prevenção de doenças, a exemplo da

depressão e problemas cardiovasculares, há atualmente um aumento no consumo de tal produto farmacêutico, geralmente de maneira exagerada e inclusive desnecessária, já que pessoas saudáveis não precisam de suplementação (CRF-SP, 2018).

Além disso, o uso irracional de produtos farmacêuticos, como a automedicação, também está relacionado a dificuldade, a lentidão e a baixa qualidade do acesso público aos serviços de saúde (BARBOSA; RESENDE, 2018).

Nas farmácias e drogarias do Brasil, em 2014, foi contabilizado cerca de R\$ 195,8 milhões relacionados a venda de suplemento de vitamina D e em 2017, essa venda alcançou R\$ 588,5 milhões de faturamento, mostrando portanto um considerável aumento do uso desse suplemento pela população brasileira (CRF-SP, 2018).

Embora boas concentrações de vitamina D estejam relacionadas a prevenção ou melhoria de várias doenças, elevadas doses dessa vitamina não são recomendadas (FERREIRA et al., 2017; RADOMINSKI et al., 2017).

Níveis de vitamina D acima de 100 ng/mL são considerados um risco para intoxicação, também denominada de hipervitaminose D (LONGO et al., 2016; CRF-SP, 2018). Ademais, embora esse tipo de intoxicação seja considerada rara, sua incidência aumentou devido ao uso irracional dessa substância. Inclusive, o aumento de intoxicação por vitamina D, se tornou mais comum devido ao aumento do grupo populacional idosos, já que a suplementação desse pré-hormônio é utilizado na prevenção de doenças crônicas, que geralmente acompanham o processo de envelhecimento humano (AMORIM et al., 2019).

O quadro 3 permite observar os possíveis sintomas apresentados durante um quadro de intoxicação por vitamina D.

Quadro 3 - Manifestações clínicas sistêmicas na intoxicação por vitamina D.

Sistema	Manifestações
Sistema nervoso central	Fraqueza, confusão mental, coma e hiporeflexia
Sistema renal	Poliúria, desidratação, nefrocalcinose e falência renal
Sistema gastrointestinal	Náusea, vômito, constipação, pancreatite e úlcera gástrica
Sistema cardiovascular	Hipertensão, redução do intervalo QT*, arritmias e elevação do segmento ST*
Outros	Perda auditiva, calcinose periarticular, sede excessiva, ceratopatia de banda, hipercalcemia e hiperfosfatemia

Intervalo QT: medida feita em um eletrocardiograma usado para avaliar algumas das propriedades elétricas do coração; Segmento ST: corresponde ao intervalo entre o fim da despolarização e o início da repolarização ventricular.

Fonte: AMORIM et al., 2019 (Adaptado).

É importante destacar que a intoxicação por vitamina D, está relacionada a altas doses diárias da vitamina D, envolvendo erros de prescrições, formulações e administrações (VIEIRA et al., 2018).

Ainda, é necessário ressaltar que a exposição excessiva a radiação solar, não é capaz de desencadear um quadro de intoxicação, pois essa produção endógena é rigorosamente controlada pelos mecanismos fisiológicos, a exemplo do aumento da produção de melanina, induzida pelo próprio sol. Assim, a melanina compete pela radiação UVB, minimizando a síntese endógena da vitamina D (DAMASO et al., 2017).

A suplementação de vitamina D é recomendada apenas para os indivíduos que apresentem condições de risco para a hipovitaminose D e cuja dosagem sérica de 25(OH)D seja inadequada. Assim, são considerados fatores de risco para a hipovitaminose D, osteoporose, idosos, idosos com histórico de quedas e/ou fraturas, insuficiência renal ou hepática, pacientes com síndromes de absorção (fibrose cística, doença inflamatória intestinal, doença de Crohn, e cirurgia bariátrica), doenças granulomatosas e císticas, indivíduos com baixa exposição solar efetiva, hiperparatireoidismo e a utilização de medicamentos que interferem no metabolismo da vitamina D, a exemplo de antirretrovirais, glicocorticoides, antifúngicos colestiramina, anticonvulsivantes e orlistat (POMPEI; STEINER; FERNANDES, 2017).

Adicionalmente, a suplementação de vitamina D é geralmente apenas utilizada para o tratamento da osteomalácia, osteopenia e hiperparatireoidismo secundário (AMORIM et al., 2019).

Assim, a hipovitaminose D é ajustada com a necessária suplementação da vitamina D₂, D₃ e do calcitriol, sendo a vitamina D₃ a forma mais indicada nesse tratamento, devido a melhor potência e manutenção de concentrações mais estáveis. Adicionalmente, é comum nas primeiras semanas iniciar o tratamento com altas doses de vitamina D, ação chamada de esquema de ataque e posteriormente é que se adota doses de manutenção. Além disso, a dose suplementada varia com a idade do paciente (BRASIL, 2016; POMPEI; STEINER; FERNANDES, 2017; OLIVEIRA et al., 2020).

Ademais, no Brasil a vitamina D pode ser encontrada em formulações isolada ou em associação com a vitamina A e cálcio. Desse modo, a suplementação de vitamina D deve ser avaliada e administrada de forma que tanto a vitamina A como o cálcio não excedam suas concentrações no organismo (BRASIL, 2016).

Por conseguinte, é importante destacar que os efeitos da vitamina D sobre problemas extra ósseos são ainda considerados escassos. Desse modo, a suplementação objetivando outros efeitos não são ainda recomendados (FERREIRA et al., 2017). Ademais, os pacientes saudáveis com dosagens de vitamina D entre 20 a 30 ng/mL não necessitam de reposição farmacológica dessa vitamina (SBEM, 2017). Assim, o uso de vitamina D deve ser avaliada por profissionais de saúde habilitados, e essa avaliação deve ser individualizada com base na necessidade fisiológica de cada paciente.

4.7. O papel do farmacêutico frente a suplementação da vitamina D

As vitaminas e os polivitamínicos são comercializadas em farmácias e drogarias de forma livre, sem exigência de prescrição e inclusive sem orientação, e se enquadram entre os medicamentos mais consumidos por adultos, crianças e idosos de todas as faixas etárias (GEWEHR et al., 2015).

No Brasil, o marketing possui grande influência sobre o consumo de medicamentos, e os medicamentos isentos de prescrição (MIPs), que são os medicamentos de venda livre, como a vitamina D, estão associados a prática de automedicação nesse país, justamente devido a facilidade ao acesso a esses

medicamentos. A automedicação pode ser definida como a utilização de medicamentos sem prescrição profissional, objetivando tratar ou aliviar sintomas identificados pelo próprio indivíduo (MARQUES; MACEDO; GONÇALVES, 2019).

Os MIPs são medicamentos seguros quando utilizados de acordo com as indicações de uso (SOUSA et al., 2018). Todavia, é importante ressaltar que embora os MIPs sejam descritos como medicamentos de baixo potencial de risco para o paciente, podem resultar em danos à saúde do usuário quando usado de maneira indiscriminada, a exemplo do surgimento de reações adversas ao medicamento (RAM), interações medicamentosas, desenvolvimento de quadros de intoxicações e até o mascaramento de condições clínicas mais graves. Assim, verifica-se a importância da atenção farmacêutica frente ao uso de medicamentos (PEDOTT, 2018).

Resumidamente, a atenção farmacêutica, baseia-se em uma prática voltada essencialmente para o cuidado do farmacêutico para com o paciente, envolvendo um contato direto entre ambas as partes, a fim de alcançar o uso racional de medicamentos e a melhor qualidade de vida do paciente. Ademais, o farmacêutico é um profissional capaz de auxiliar na prevenção, identificação e resolução de problemas relacionados ao medicamento (PRMs), garantido a segurança do uso dos diversos produtos farmacêuticos (SILVA et al., 2016).

Adicionalmente, o farmacêutico é um profissional de saúde que se encontra geralmente em estabelecimentos de amplo acesso populacional, o que torna esse profissional indispensável no incentivo do uso correto de medicamentos (SOUSA et al., 2018)

O quadro 4 esclarece as possíveis práticas do farmacêutico, durante a atenção farmacêutica.

Quadro 4 - Atividades desempenhadas pelos farmacêuticos dentro da atenção farmacêutica.

Atenção farmacêutica
Educação em saúde
Orientação farmacêutica
Dispensação
Acompanhamento/seguimento farmacoterapêutico
Mensuração e avaliação dos resultado
Encaminhamento

Fonte: SILVA et al., 2016 (Adaptado).

A resolução de nº 661/2018 do Conselho Federal de Farmácia (CFF, 2018), dispõe sobre o cuidado farmacêutico relacionado a suplementos alimentares e demais categorias de alimentos. Essa resolução destaca no art. 3º que o farmacêutico no ato da dispensação desses produtos deve avaliar a prescrição e incentivar o uso racional de qualquer desses, independentes de ser manipulados ou industrializados. No art. 4º a resolução descreve que o farmacêutico é responsável por avaliar a necessidade de reposição alimentar ou do uso das demais categorias de alimentos, com base na característica do indivíduo e evidências científicas.

Quando há a suplementação oral de vitamina D, é recomendado a realização de exames periódicos, cujo objetivo é monitorar as concentrações séricas da 25(OH)D (MACIEL; REIS, 2017). A resolução de nº 585/2013, no art. 7º, cita que uma das atribuições clínicas do farmacêutico é solicitar exames laboratoriais do paciente com a finalidade de monitorar os resultados da farmacoterapia do paciente.

Adicionalmente, os art. 6º e art. 7º da resolução nº 661/2018 indica que a prescrição farmacêutica de suplementos e outros produtos alimentares faz parte do cuidado à saúde dos pacientes. Desse modo o farmacêutico poderá prescrever suplementos alimentares, alimentos para fins especiais e MIPs por exemplo, objetivando sempre a melhor qualidade de vida do paciente. Além disso, o art. 9º e art. 10º, apontam a importância do trabalho interdisciplinar com outros profissionais de saúde, assim, quando conveniente, o farmacêutico pode encaminhar o paciente para outros profissionais de saúde, visando a promoção, proteção e recuperação de saúde, além de prevenir o surgimento de doenças (CFF, 2018).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sugere-se que a hipovitaminose D pode trazer danos à saúde humana muito além das complicações ósseas como o surgimento das doenças crônicas não transmissíveis. No entanto, os assuntos hipovitaminose D e vitamina D, ainda são temas em debates que necessitam de mais estudos que confirmem a associação da vitamina D com doenças extra ósseas e esclareçam seus mecanismos fisiopatológicos.

Assim, o impacto da hipovitaminose D no corpo humano é cientificamente bem descrita apenas sobre a osteoporose, osteomalácia, o hiperparatireoidismo secundário e o raquitismo.

A causa principal da hipovitaminose D é a baixa produção cutânea e a suplementação de vitamina D ainda não é recomendada para prevenção ou tratamento de doenças não ósseas, ademais, embora a vitamina D seja vendida como MIP, esta não está dispensada de ser comercializada sem orientação e instrução profissional. Ademais, a suplementação é recomendada apenas em casos específicos, como o tratamento de doenças ósseas e para a reposição em pacientes identificados com hipovitaminose D. Ademais, o consumo inapropriado de vitamina D pode resultar em hipervitaminose D, também denominado de intoxicação por vitamina D.

Logo, o farmacêutico diante da suplementação da vitamina D pode realizar atividades que influenciem o consumo consciente da suplementação, a exemplo da educação e orientação social, dispensação da vitamina D, acompanhamento e mensuração dos resultados, e encaminhamento a outros profissionais, quando necessário. Assim, junto com os demais profissionais da área de saúde, o farmacêutico pode proporcionar a sociedade mais qualidade e maior expectativa de vida.

REFERÊNCIAS

ÁLVAREZ, M. A. A.; SUÁREZ, V. M.; SERRA, J. D. Deficiencia en vitamina D: un reto diagnóstico/Vitamin D deficiency: a diagnostic challenge. **Acta Pediatrica Espanola**, v. 74, n. 8, p. 189, 2016.

American Diabetes Association (ADA). Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. **Diabetes Care**. Volume 42, Supplement 1, S13–S28, 2019.

AMORIM, S. S.; LIMA, P. J. A. T.; BARROSO, I. R. D. G.; VENTURA, M. M. Intoxicação por vitamina D em paciente idosa: relato de caso. **Geriatrics, Gerontology and Aging**, v. 13, n. 3, p. 173-176, 2019.

ATEF, S. H. Vitamin D assays in clinical laboratory: past, present and future challenges. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 175, p. 136-137, 2018.

BAHRAMI, A.; MAZLOUM, S. R.; MAGHSOUDI, S.; SOLEIMANI, D.; Khayyatzadeh, S. S.; AREKHI, S.; ARYA, A.; MIRMOOSAVI, S. J.; FERNS, G. A.; TAGHANAKI, H. B.; MOBARHAN, M.G. High dose vitamin D supplementation is associated with a reduction in depression score among adolescent girls: a nine-week follow-up study. **Journal of Dietary Supplements**, v. 15, n. 2, p. 173-182, 2018.

BARBOSA, J. C. S.; RESENDE, F. A. Perfil do uso indiscriminado de medicamentos na cidade de Cordisburgo–MG. **Revista Brasileira de Ciências da Vida**, v. 6, n. 3, 2018.

BARBOSA, A. K. S.; ROCHA, J. M. H.; SOUSA, A. V. L.; LIMA, W. L. Análise da associação entre vitamina D e infecções virais e os fatores de risco relacionados ao Covid-19. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 8, p. 1-11, 2020.

BICIKOVA, M.; DUSKOVA, M.; VITKU, J.; KALVACHOVA, B.; RIPOVA, D.; MOHR, P.; STARKA, L. et al. Vitamin D in anxiety and affective disorders. **Pesquisa Fisiológica**, v. 64, p.101, 2015.

BOTELHO, L. L. R.; CUNHA, C. C. A.; MACEDO, M. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. **Gestão e Sociedade**, v. 5, n. 11, p. 121-136, 2011.

BRAGA, D. C.; CARLI, F. K. F.; NYLAND L. P.; BONAMIGO, E. L.; BORTOLINI S. M. Fatores associados a depressão em indivíduos com diabetes mellitus. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 46, n. 3, p. 118-128, 2017.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 269, de 22 de setembro de 2005. Dispõe sobre o Regulamento Técnico sobre a ingestão diária recomendada (IDR) de proteína, vitaminas e minerais. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33916/394219/RDC_269_2005.pdf/2e95553c-a482-45c3-bdd1-f96162d607b3> Acesso em: 12 de fev. de 2020.

BRASIL. Ministério da saúde. Portaria nº 451, de 29 de abril de 2016. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Raquitismo e Osteomalácia. Disponível em: < <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Raquitismo-e-Osteomalacia.pdf> Acesso em: 12 de fev. de 2020.

CANUTO, J. M. P.; CANUTO, V. M. P.; FERREIRA, S. M. S.; LIMA, M. A.; OMENA, A. L. C. S.; MORAIS, T. M.; PAIVA, A. M.; DINIZ, E. T.; ALMEIDA, D. F. T. Fatores de risco associados à hipovitaminose D em indivíduos adultos infectados pelo HIV/aids. **Archives of Endocrinology and Metabolism**. São Paulo, v. 59, n. 1, p. 34-41, Feb. 2015.

CARDOSO, F. E. L.; SANTOS, L. D. C. M. D.; TENÓRIO, A. P. D. O.; LOPES, M. R.; BARBOSA, R. H. D. A. Suplementação de vitamina D e seus análogos para tratamento de disfunção endotelial e doenças cardiovasculares. **Jornal Vascular Brasileiro**, Porto Alegre, v. 19, 2020. ISSN 1677-7301. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.190150>.

CERIT, L. M. D.; CERIT, Z. M. D. Vitamin D Deficiency is not Associated with Higher Levels of SYNTAX Score. **Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery**. São José do Rio Preto, v. 34, n. 1, p. 57-61, Feb. 2019.

CHÁVEZ, F. J. V.; PÉREZ, L. M. L.; GONZÁLEZ, S. A.; SANTOS, R. B.; JUÁNEZ, J. C. Estudio comparativo de la determinación de vitamina D por dos inmunoensayos. **Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana**, v. 51, N. 4, p. 593-601, 2017. ISSN 0325-2957.

Conselho Federal de Farmácia (CFF). Dispõe sobre o cuidado farmacêutico relacionado a suplementos alimentares e demais categorias de alimentos na farmácia comunitária, consultório farmacêutico e estabelecimentos comerciais de alimentos e dá outras providências. Resolução nº 661, de 25 de outubro de 2018. Disponível em: <http://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/47986175/do1-2018-10-31-resolucao-n-661-de-25-de-outubro-de-2018-47986059>. Acessado em: 10 de março de 2020.

Conselho Federal de Farmácia (CFF). Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. Resolução Nº 585 de 29 de agosto de 2013. Disponível em: <<http://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/585.pdf>>. Acessado em: 10 de março de 2020.

CRF-SP. Vitamina D: especialista alerta para os riscos da automedicação com vitamina D. São Paulo, 26 de junho de 2018. Disponível em: <<http://www.crfsp.org.br/noticias/9767-automedicacao-vitamina.html>> Acessado em 06 de abr. de 2020.

CORNACINI, M. C.; MOSCA, L. N.; CLAUDIO, C. C.; FUTINO, A. S. Níveis séricos de vitamina D 3 em mulheres com diabetes mellitus tipo 2. **Journal of the Health Sciences Institute**, p. 69-72, 2015.

COUTINHO, M. E. M.; GIOVANINI, M.; PAVINI, L. S.; VENTURA, M. T.; ELIAS, R. M.; SILVA, L. M. Aspectos biológicos e psicossociais da depressão relacionado ao gênero feminino. **Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria**, v. 19, n. 1, 2015.

COZZOLINO, S. M. F. **Biodisponibilidade de Nutrientes**. Editora Manole Ltda. 4^o ed. ISBN 978-85-204-4523-5. São Paulo, 2015.

DAMASCENO, M. V. O.; ROSA, M. R. B. D.; SOARES, A. A.; FERNANDES, A. R. G.; BELLUCCI C. H. S.; GOMES, C. M.; JÚNIOR, J. B. Prevalência de hipovitaminose de associação com componentes da síndrome metabólica em homens avaliados em programa de detecção do câncer de próstata. **Revista de Saúde Coletiva da UEFS**, v. 5, n. 1, p. 17-22, 2015.

DAMASO, Ê. L.; PAULA, F. J. A.; FRANCESCHINI, S. A.; VIEIRA, C. S.; FERRIANI, R. A.; SÁ, M. F. S.; LARA, L. A. S. Does the Access to Sun Exposure Ensure Adequate Levels of 25-Hydroxyvitamin D? **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia/RBGO Gynecology and Obstetrics**, v. 39, n. 03, p. 102-109, 2017.

DUTRA, J. M.; ARAÚJO, D. V.; FAVARETO, R.; PLÁCIDO, G. R.; SILVA, M. A. P. Suplementação alimentar da vitamina D na prevenção contra o vírus covid-19. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 7, p. 1-11, 2020.

ERCOLE, F. F.; MELO, L. S.; ALCOFORADO, C. L. G. C. Revisão integrativa versus revisão sistemática. **Revista Mineira de Enfermagem**, v. 18, n. 1, p. 9-12, 2014.

FÁVERO, P.; ZANCANARO, V. Prevalência de hipovitaminose d em pessoas atendidas em um laboratório de Caçador/SC. **Extensão em Foco**, v. 6, n. 1, 2018. ISSN: 2317-9791.

FELTRIN, A. Z.; FELIPPE, L. F.; WESSLER, L. B.; AMBROSIO, P. G.; HELUANY, C. C. V.; MADEIRA, K. Níveis séricos de vitamina D em pacientes geriátricos. **Antonio Carlos Weston**, v. 63, n. 3, p. 254-259, 2019.

FERRAZ, C. L. H.; MENDES, A. D. N.; FERRAZ, T. M. B. L.; SILVA, C. A. B. Associação entre vitamina D, controle glicêmico e complicações microvasculares no diabetes tipo 1. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, v. 31, n. 2, 2018.

FERREIRA, C. E. S.; MAEDA, S. S.; BATISTA, M. C.; CASTRO, M. L.; VASCONCELLOS, L. S.; MADEIRA, M.; SOARES, L. M.; BORBA, V. Z. C.; MOREIRA, C. A. Consenso - faixas de referência de vitamina D [25 (OH) D] das sociedades médicas brasileiras. Sociedade Brasileira de Patologia Clínica / Medicina Laboratorial (SBPC/ML) e Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo (SBEM). **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. Rio de Janeiro, v. 53, n. 6, p. 377-381, novembro de 2017.

FERREIRA, R. A.; ROSA, W. A. G.; SILVA, V. L. Q.; ALMEIDA, D. A. Depressão: Ponto de vista e conhecimento de enfermeiros do Programa Saúde da Família de São Sebastião do Paraíso. **Revista de Iniciação Científica da Libertas**, v. 5, n. 2, p. 1-12, 2015.

FIÓRIO, C. E.; CESAR, C. L. G.; ALVES, M. C. G. P.; GOLDBAUM, M. Prevalência de hipertensão arterial em adultos no município de São Paulo e fatores associados. **Revista Brasileira de Epidemiologia**. São Paulo, v. 23, p. 1-11. ISSN 1980-5497. <https://doi.org/10.1590/1980-549720200052>.

FRAGA, A. S. A.; SCHUCH, N. J.; SILVA, M. C. Vitamina D na geriatria: por que suplementar?. **Disciplinarum Scientia**. v. 19. n.3, p. 339-352, 2018.

GEWEHR, D. M.; BANDEIRA, V. A. C.; OLIVEIRA, K. R.; COLET, C. F. Possíveis riscos relacionados a vitaminas e polivitamínicos comercializados em uma drogaria do município de Ijuí/RS. In. XX Jornada de Pesquisa. Unijui. Anais (on-line). Íjuí/RS. 2015. Disponível em: <<https://portal.uneb.br/ppg/jornadas-de-inicialcao-cientifica/>>. Acessado em: 13 de abr. de 2020.

GHAVIDELDARESTANI, M.; HONARDOOST, M.; KHAMSEH, M. E. Role of Vitamin D in Pathogenesis and Severity of COVID-19 Infection. **Preprints**, v. 1, p. 1-16, 2020.

GUMIEIRO, D. N.; PEREIRA, G. J. C.; MINICUCCI, M. F.; RICCIARDI, C. E. I.; DAMASCENO, E. R.; FUNAYAMA, B. S. Associação da deficiência de vitamina D

com mortalidade e marcha pós-operatória em paciente com fratura de fêmur proximal. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 50, n. 2, p. 153-158, 2015.

JARRAH, M. I.; MHAIDAT, N. M.; ALZOUBI, K. H.; ALSATARI, E.; KHADER, Y.; BATAINEH, M. The association between the serum level of vitamin D and ischemic heart disease: a study from Jordan. **Vascular Health and Risk Management**, v. 14, p. 119, 2018.

JIANG, W.; WU, D. B.; XIAO, G. B.; DING, B.; CHEN, E. Q. An epidemiology survey of vitamin D deficiency and its influencing factors. **Medicina Clínica (English Edition)**, v. 154, n. 1, p. 7-12, 2020.

JORGE, A. J. L.; CORDEIRO, J. R.; ROSA, M. L. G.; BIANCHI, D. B. C. Deficiência da Vitamina D e Doenças Cardiovasculares. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, v. 31, n. 4, p. 422-432, 2018.

LIMA, E. F. C. FORMIGA, L. M. F.; COSTA, D. M.; FEITOSA, L. M. H.; ARAÚJO, A. K. S.; ROCHA, S. L. Ingestão alimentar de cálcio e vitamina D em idosos. **Revista Enfermagem Atual InDerme**, 87. 25, 2019.

LONGO, B.; CORRÊA, B. B.; LAGANA, C.; ROBL, M.; BESEN, D. C.; MANOSSO, K. Z. B.; PALLONE, S. G.; SCHWANBACH, F. W.; CARVALHO, G. A. Intoxicação por calcitriol após tratamento de hipoparatiroidismo transitório. **Revista Médica da UFPR**, v. 3, n. 2, 2016.

LOUZADA, M. L. C.; MARTINS, A. P. B.; CANELLA, D. S.; BARALDI, L. G.; LEVY, R. B.; CLARO, R. M.; MOUBARAC, J. C.; CANNON, G.; MONTEIRO, C. A. Impacto de alimentos ultraprocessados sobre o teor de micronutrientes da dieta no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 49, p. 45-45, 2015.

LUTSEY, P. L.; MICHOS, E. D.; MISIALEK, J. R.; PANKOW, J. S.; LOEHR, L., SELVIN, E.; REIS, J. P.; ECKFELDT, J. H.; GROSS, M.; FOLSOM, A. R. Race and vitamin D binding protein gene polymorphisms modify the association of 25-

hydroxyvitamin D and incident heart failure: the ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) study. **JACC: Heart Failure**, v. 3, n. 5, p. 347-356, 2015.

MACEDO, E. A.; ROSA, M. L. G.; JORGE, A. J. L.; LEITE, A. R.; SANTOS, L. H. S.; VIEIRA, J. S. Increased Left Atrial Volume and Its Relationship to Vitamin D in Primary Care. **International Journal of Cardiovascular Sciences**, n. AHEAD. Rio de Janeiro, vol. 32. n.5. P. 508-516, 2019.

MACIEL, D. G.; REIS, M. J. A. Frequência de hipovitaminose D em mulheres adultas. **Journal of the Health Sciences Institute**, São Paulo. v. 35. n. 4. p. 257-260, 2017.

MANAVI K. R.; MILLS B. P.A.; THOMPSON M. P. History of tobacco, vitamin D and women. **International Journal for Vitamin and Nutrition Research**, v. 1. p. 1-6, 2020.

MANSUR, J. L.; TAJER, C.; MARIANI, J.; INSERRA, F.; FERDER, L.; MANUCHA, W. El suplemento con altas dosis de vitamina D podría representar una alternativa promisorio para prevenir o tratar la infección por COVID-19. **Clínica e Investigación en Arteriosclerosis**, v. 32, n.3, p, 1-11, 2020.

MARTINS, M. C. C.; OLIVEIRA, A. S. S. S. Zinco, vitamina D e sistema imune: papel na infecção pelo novo coronavírus. **Revista da faesf**, v. 4, n. especial COVID 19, p. 17-27, 2020.

MARQUES, A. R.; MOREIRA, R. T.; NUNES, A. C.; GOMES, J.; AIRES, C.; RITA, P.; PEREIRA, R.; PINTO, F. P. E. A vitamina D nos Cuidados de Saúde Primários, a importância do seu doseamento e a sua suplementação. **Patient Care**, v. 22, p. 30-41, 2017.

MARQUES, M. S.; MACEDO, J.; GONÇALVES, B. M. R. Automedicação em estudantes de uma instituição de ensino superior em vitória da Conquista–BA. **Revista Integrart**, v. 4, n. 1, 2019.

MCMULLAN, C. J.; BORGI, L.; CURHAN, G. C.; FISHER, N.; FORMAN, J. P. The Effect of Vitamin D on Renin-Angiotensin-System Activation and Blood Pressure. **Revista de Hipertensão**, v. 35, n. 4, p. 822, 2018.

MELO J. M. M. M.; NASCIMENTO, J. S.; MELO, N. M.; AMORIM, M. V. P. Insuficiência de vitamina D e risco cardiovascular em idosos. **Gep News**, v. 1. n.1. p. 12-16, 2017.

MENDOZA, E. N.; MARÍN, J. W. T.; CARRILLO, D. C.; GUZMÁN, G. E.; ARANGO, L. G. Prevalencia de la insuficiencia de vitamina D en pacientes con osteoporosis. **Revista Colombiana de Reumatología**, v. 23, n. 1, p. 17-23, 2016.

MIRHOSSEINI, N.; VATANPARAST, H.; KIMBALL, S. M. The association between serum 25 (OH) D status and blood pressure in participants of a community-based program taking vitamin d supplements. **Nutrients**, v. 9, n.11, p. 1244, 2017.

MORI, J. D.; SOUZA, F. I. S.; MUNEKATA, R. V.; FONSECA, F. L. A.; SARNI, R. O. S. Deficiência de vitamina D em crianças e adolescentes obesos. **Revista Brasileira de Nutrição Clínica**, v. 30, n. 20, p. 116-119, 2015.

OLIVEIRA, E. S.; MATOS, M. F.; CAVALCANTE, O. S. S.; SILVESTRE, J. V. C.; SOUZA, D. E. M.; MORAIS, A. C. L. N. As Duas Faces Da Vitamina D Como Terapia Adjuvante Na COVID-19. **InterAmerican Journal of Medicine and Health**, v. 3, p. 1-3, 2020.

PANNU, P. K.; PIERS, L. S.; SOARES, M. J.; ZHAO, Y.; ANSARI, Z. Vitamin D status is inversely associated with markers of risk for type 2 diabetes: A population based study in Victoria, Australia. **PloS One**, v. 12, n. 6, p. 1-14, 2017.

PARREIRA, D.; SERRA, M. C.; DIAS, M. G. Doseamento de vitamina D em produtos lácteos consumidos em Portugal. Repositório científico: Instituto Nacional de Saúde. **Boletim Epidemiológico Observações**, v.7, p. 27-28, 2015.

PEDOTT, L. Análise da utilização de medicamentos isentos de prescrição por pacientes de uma farmácia da cidade de Erechim-RS. Universidade regional integrada do alto Uruguai e das missões- URI, Erechim-RS, 2018. Disponível em: <<http://repositorio.uricer.edu.br/handle/35974/183>>. Acessado em: 13 de abr. de 2020.

PEREIRA, M. U.; SOLÉ, D. Deficiência de vitamina D na gravidez e o seu impacto sobre o feto, o recém-nascido e na infância. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 33, n. 1, p. 104-113, 2015.

POMPEI L. M.; STEINER M. L.; FERNANDES C. E. Tratamento da hipovitaminose D. In: A importância da vitamina D na saúde da mulher. In: **A importância da vitamina D na saúde da mulher**. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. São Paulo. Cap. 9, p.74-82, 2017.

PORTO, C. M.; SILVA, T. P. S.; SOUGEY, E. B. Contribuições da vitamina D no tratamento de sintomas depressivos e fatores de risco cardiovascular: protocolo de estudo para um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. **Trials**, v. 20, n. 1, p. 583, 2019.

PREZZI, C. A. Possível papel cardioprotetor da vitamina d em modelo experimental de hiperhomocisteinemia leve. In: **XXVII Salão de iniciação científica da UFRGS**, Porto Alegre, 2015.

RADOMINSKI, S. C.; BERNARDO, W.; PAULA, A. P. D.; ALBERGARIA, B. H.; MOREIRA, C.; FERNANDES, C. E.; CASTRO, C. H. M.; ZERBINI, C. A. F.; DOMICIANO, D. S.; MENDONÇA, L. M. C.; POMPEI, L. M.; BEZERRA, M. C.; LOURES, M. A. R.; WENDER, M. C. O.; CASTRO, M. L.; PEREIRA, R. M. R.; MAEDA, S. S.; SZEJNFELD, V. L.; BORBA, V. C. Z. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 57, p. 452-466, 2017.

RIVERA, M. C.; MEDINA, A.; VARGAS, J.; GÓMEZ, A. M.; GONZÁLEZ, E. Efectos inmunológicos de la vitamina D en COVID-19. **Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes & Metabolismo**, v. 7, n. 2, p. 94-98, 2020.

ROCHA, D. O. A.; BARBOSA, P. A.; SILVEIRA, G. P. H.; MARTINS, B. H. S.; FAJARDO, V. C.; COELHO, G. L. L. M.; NETO, R. M. N.; FREITAS, S. N.; OLIVEIRA, F. L. P.; PIMENTA, F. A. P. Hipovitaminose D e índices glicêmicos em trabalhadores de turno alternante de empresa de mineração. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 17, n. 1, p. 15-20, 2019.

ROSSANEIS, M. A.; ANDRADE, S. M. D.; GVOZD, R.; PISSINATI, P. D. S. C.; HADDAD, M. D. C. L. Fatores associados ao controle glicêmico de pessoas com diabetes mellitus. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, p. 997-1005, 2019.

SANTOS, M. J.; FERNANDES, V.; GARCIA, F. M. Carência de Vitamina D numa População Hospitalar: Uma Fotografia pela Perspectiva Laboratorial. **Revista Científica da Ordem dos Médicos**, v. 28, n.6, p. 726-734, 2015.

SARKAR, S.; CHOPRA, S.; ROHIT, M. K.; BANERJEE, D.; CHAKRABORTI, A. Vitamin D regulates the production of vascular endothelial growth factor: A triggering cause in the pathogenesis of rheumatic heart disease?. **Medical Hypotheses**, v. 95, p. 62-66, 2016.

SILVA, Á. R.; MOTA, A. D.; CAVALCANTE, W. A.; FERREIRA, E. A. A. 25-hidroxivitamina D e exposição solar: uma análise epidemiológica entre os estudantes de medicina/25-hidroxivitamina D e exposição solar: uma análise epidemiológica entre os estudantes de medicina. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 2, p. 9239-9258, 2020.

SILVA, C. M.; SILVA, S. A. D.; ANTUNES, M. M. D. C.; SILVA, G. A. P. D.; SARINHO, E. S. C.; BRANDT, K. G. Lactentes com alergia à proteína do leite de vaca apresentam níveis inadequados de vitamina D? **Jornal de Pediatria**, Porto Alegre, v. 93, n. 6, p. 632-638, 2017.

SILVA JÚNIOR, J. G.; LINS, J. S.; MONTE, T. V. S.; MELO, P. J. S.; NASCIMENTO, W. M.; CALLOU, M. A. M. Relação da vitamina de resistência à insulina. **Revista UNINGÁ**, v. 56, n. 2, p. 195-214, 2019.

SILVA, N. H.; MARIANO, I. V.; BRUM, H. C. C.; SILVA, N. H.; URIAS, G. M. P. C. Atuação do farmacêutico quanto à prestação de serviços e à prescrição farmacêutica em farmácias de Pindamonhangaba – SP. **Revista Ciência e Saúde**, v.3, n.1, p.16-23, 2016.

SILVINO, V. O.; PEREIRA, M. M. L.; DE MOURA, R. C.; BATISTA, M. C. C.; ROSA, B. V.; MOURA, E. H.; MARTINS, M. C.C.; SANTOS, M. A. P. Vitamina D e doenças infectocontagiosas na pandemia da COVID-19. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 7, p. 1-21, 2020.

Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). Vitamina D: Novos Valores de Referência. 2017. Disponível em: <endocrino.org.br/vitamina-d-novos-valores-de-referencia/>. Acessado em: 29 de abr. de 2020.

SOUSA, E. M. F.; GOMES, K. C. S.; ABREU, M. B. S.; ALVARES, A. C. M.; REIS, M. C. G. Assistência farmacêutica e o uso de medicamentos. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, v. 1, n. 3, p. 56-66, 2018.

SOUTH, A. M.; DIZ, D. I.; CHAPPELL, M. C. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 318, n. 5, p. 1084-1090, 2020.
Doi:10.1152/ajpheart.00217, 2020.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein (São Paulo)**, São Paulo, v. 8, n. 1, p. 102-106, Mar, 2010 .

STEINER M. L.; POMPEI, L. M.; FERNANDES, C. E. Fontes e metabolismo de vitamina D. In: **A importância da vitamina D na saúde da mulher**. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. São Paulo. Cap. 1, p.1-9. 2017.

TEYMOORI, M. R.; SHOKRI, F. SALIMI, V.; MARASHI, S. M. The interplay between vitamin D and viral infections. **Reviews in Medical Virology**, v. 29, n. 2, p. 2032, 2019. Doi:10.1002/rmv.2032.

THIEME, R. D.; HAUSCHILD, D. B.; SCHIEFERDECKER, M. E. M. **Vitaminas, minerais e eletrólitos: aspectos fisiológicos, nutricionais e dietéticos**. Editora Rubio, Rio de Janeiro, ed. 1, p. 275-283, 2015.

VEIGA, F. S.; ELPO, J. A.; CORREA, C. G.; NARDIN, G.; RONSONI, M. F.; CORAL, M. H. C.; HOHL, A.; LEE, S. V. S. Níveis séricos de 25 (OH)-vitamina d em pacientes com obesidade grau 2 e 3. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 45, n. 1, p. 23-36, 2016.

VERDECCHIAA, P.; ANGELIB, F.; REBOLDIC, G. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers and coronavirus. **Journal of Hypertension**, v. 38, n. 1, p. 1-2, 2020.

VIEIRA, L. T. C.; BATISTA, M. Q.; SILVA, E. M. D.; GONSAGA, R. A. T. Vitamin D intoxication through errors in administration: a case report. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 21, n. 1, p. 95-101, 2018.

WENDER, M. C. Diagnóstico da hipovitaminose D. In: **A importância da vitamina D na saúde da mulher**. São Paulo: Federação das Associações Brasileiras de Ginecologia e Obstetrícia. Cap.8, p. 67-73, 2017.