

Vitamina D: Apontamentos históricos e sua importância para manutenção da saúde

Vitamin D: Historical notes and its importance for health maintenance

Vitamina D: apuntes históricos y su importancia para el mantenimiento de la salud

Lincoln Agudo Oliveira Benito¹, Rosana da Cruz Benito², Margô Gomes de Oliveira Karnikowski³, Izabel Cristina Rodrigues da Silva⁴

Como citar: Benito LAO, Benito RC, Karnikowski MGO, Silva ICR. Vitamina D: Apontamentos históricos e sua importância para manutenção da saúde. 2023; 12(2): 250-9. Doi: <https://doi.org/10.36239/revisa.v12.n2.p250a259>

REVISA

1. Universidade de Brasília, Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde. Brasília, Distrito Federal, Brasil.
<https://orcid.org/0000-0001-8624-0176>

2. Centro Universitário do Distrito Federal. Brasília, Distrito Federal, Brasil.
<https://orcid.org/0000-0002-2881-1193>

3. Universidade de Brasília, Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde. Brasília, Distrito Federal, Brasil.
<https://orcid.org/0000-0002-5662-2058>

4. Universidade de Brasília, Programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde. Brasília, Distrito Federal, Brasil.
<https://orcid.org/0000-0002-6836-3583>

Recebido: 13/01/2023
Aprovado: 14/03/2023

Heródoto, do grego *Ἡρόδοτος*, viveu até onde se conhece entre 485 a 425 a.C., perseverando seu interesse intelectual junto as atividades de historiador e de geógrafo, sendo reconhecido enquanto “pai da história” e, tendo analisado e escrito sobre a invasão da Pérsia ao estado da Grécia.^{1,2,3} Em seus escritos, Heródoto pode observar que os guerreiros persas possuíam os seus “crânios moles”, por conta dos mesmos, segundo suas observações, “utilizarem turbante” e, desta forma, não tendo acesso a exposição aos raios solares.^{1,2,3}

Na atualidade, é possível entender que esta condição é entendida enquanto “osteomalácia”, ou seja, a forma adulta do que é reconhecido enquanto “raquitismo”, relacionada a deficiência da vitamina “D” e, por extensão, a não exposição, ou exposição reduzida aos raios solares ultra violeta (UV), objetivando a melhor metabolização desta vitamina pelo organismo, para posterior utilização da mesma.^{1,2,3} O médico *Hipócrates de Cós*, do grego clássico *Ἱπποκράτης*, que viveu sua existência entre 460 à 370 a.C., é frequentemente defendido enquanto o “pai da ciência médica” e também, por muitos pesquisadores, é classificado enquanto uma das pessoas mais importantes da história da construção da prática da medicina.^{1,4}

Em suas produções, teve a oportunidade de escrever sobre uma intrigante enfermidade já identificada em sua época, sendo que na atualidade a mesma é conhecida enquanto raquitismo, prescrevendo para os seus pacientes, o ato de exposição solar, aqueles que se encontravam com tuberculose (TB), uma enfermidade afetada diretamente pela vitamina D.^{1,4} (*Soranus*) era de origem grega, vivendo entre o século I e II depois da era cristã e, teve a oportunidade de praticar o seu ofício em medicina na cidade de Alexandria e, posteriormente em Roma, sendo considerado um dos maiores representantes da escola metódica de medicina e, exercendo o seu ofício na área de ginecologia, deixando para a posteridade um importante tratado neste campo de atuação, e também, sobre doenças do tipo crônicas e agudas.⁵

Já o médico *Sorano de Éfeso (Soranus)* era de origem grega, vivendo entre o século I e II depois da era cristã e, teve a oportunidade de praticar o seu ofício em medicina na cidade de Alexandria e, posteriormente em Roma, sendo considerado um dos maiores representantes da escola metódica de medicina e, exercendo o seu ofício na área de ginecologia, deixando para a posteridade um importante tratado neste campo de atuação, e também, sobre doenças do tipo crônicas e agudas.⁵

O médico e filósofo *Élio Galeno* ou *Cláudio Galeno* (do grego *Κλαύδιος Γαληνός* e do latim *Claudius Galenus*), na atualidade, é mais conhecido enquanto *Galeno de Pergamo*, foi um grande pesquisador de vários campos do conhecimento como a anatomia, a fisiologia, a patologia, a sintomatologia e a terapêutica, se constituindo enquanto percussor da utilização e experimentação com animais não-humanos e também da práxis da vivisseção.^{5,6,7} A importância destes quatro (04) importantes precursores e expoentes da medicina e da história foi, conforme proposto por vários pesquisadores e analistas da ciência e da tecnologia, que em sua época, já possuíam casos em que se suspeitavam ser de pessoas que desencadearam enquanto enfermidade(s) o raquitismo, ou seja, a deficiência de vitamina D.^{5,6,7}

A possibilidade de se estabelecer um eficiente nexos causal, no que se refere a relação existente entre o tecido ósseo e da vitamina D, só foi possível pela utilização do raquitismo enquanto base inicial, sendo está, uma das mais magníficas evidências já realizadas pela medicina e pelas práticas científicas em saúde.⁸ Nesse sentido, o vocábulo raquitismo possui sua origem junto ao termo do grego “*ραχίτις*” e também, do inglês antigo “*wrickken*”, representando uma das mais intrigantes enfermidades ainda na atualidade investigada por vários pesquisadores.⁸

Em meados do ano de 1645, o médico inglês *Daniel Whistler* (1619–1684), foi o pioneiro em documentar a questão do raquitismo, descrevendo esta enfermidade, que desenvolve segundo as suas reflexões, o acometimento do esqueleto e de sua estrutura e, gerando o surgimento de defeitos junto a mineralização e ainda, facilitando o surgimento de deformidades ósseas.^{8,9,10,11,12} O anatomista, escritor e médico de origem britânica *Francis Glisson* (1597-1677), desenvolveu um importante estudo, no que se refere a glândula hepática, ou seja, o fígado, descrevendo-o “*pediaticamente*” e, de forma precoce, sobre o problema do raquitismo.^{13,14}

Outro poderoso fenômeno histórico-social-capitalista, intimamente relacionado a carência de vitaminas no organismo, a sua síntese e também, ao seu metabolismo orgânico, desenvolvido de forma reduzida, em decorrência da exposição solar à raios UV, foram as manifestações geradas junto às pessoas pertencentes à sociedade, pelo que foi designado enquanto revolução industrial, principalmente identificada primeiramente na Inglaterra, nos Estados Unidos (EUA) e na Europa continental.^{5,8,10,14,15,16,17,18} Nesse contexto, é sabido que várias pessoas pertencentes e originadas da zona rural, imigraram para a zona urbana em várias nações européias, objetivando ascenderem socialmente e financeiramente, ingressando para desenvolvimento laborativo de vários ofícios trabalhistas, em empresas e fábricas pertencentes a numerosos ramos de produção em larga escala.^{5,8,10,14,15,16,17,18}

Desta forma, esses inúmeros trabalhadores, permaneciam várias horas

internamente, junto a esses ambientes laborativos industriais de produção e, desta forma, se encontravam impossibilitados de terem o desenvolvimento à síntese e a metabolização da vitamina D em seu organismo, adquirida por meio da alimentação, gerada pela reduzida ou ainda, pela impossibilidade de exposição aos raios solares UV, configurando o surgimento do raquitismo, enquanto um problema de saúde pública e também, a complexa epidemia emanada no continente europeu.^{5,8,10,14,15,16,17,18} Para vários pesquisadores, o processo econômico-social-histórico, definido enquanto revolução industrial, ocorreu mais fortemente em várias nações européias, se difundindo no recorte histórico formado pelos anos de 1760 à 1840, ou seja, permanecendo em franca atividade de expansão, por aproximadamente oitenta (80) anos.^{5,8,10,14,15,16,17,18}

Devemos ao biólogo, escritor, filósofo, médico, e químico de origem polonesa, *Jędrzej Śniadecki* (1768-1838), que percebeu por meio de suas minuciosas observações no ano de 1822 que, o raquitismo era mais frequentemente identificado em crianças provenientes ou que viviam em cidades pertencentes a zona urbana e, não aquelas de origem rural.^{13,14} Por meio de suas reflexões e análises, *Śniadecki* sustentou a relação existente do raquitismo, a reduzida ou a ausência de exposição aos raios solares, que se sabe na atualidade, plenamente necessários para a metabolização da vitamina D, junto a pacientes classificados enquanto pediátricos.^{13,14}

Já entre os anos de 1890/1892, o médico de origem britânica, *Theobald Adrian Palm* (1848-1928), teve a oportunidade de correlacionar a questão da latitude, ou seja, da distribuição geográfica do raquitismo e de sua prevalência, no que se refere a proporção da luz solar, numa região que se encontrava fortemente industrializada.^{15,16} Desta forma, o Dr. *Palm* conseguiu instituir a questão da exposição aos raios solares, enquanto importante fator etiológico, diretamente relacionado ao raquitismo, entretanto, segundo algumas pesquisas, ele foi ignorado pelo mundo médico e científico em sua época, não recebendo o devido crédito por sua importante descoberta.^{15,16,17}

Em 1912 com o Dr. *Kazimierz Funk* (23/02/1884 – 19/11/1967), ou *Casimir Funk*, como era mais reconhecido, em relação a forma americanizada de escrita de seu nome, é mundialmente reconhecido por ter disponibilizado à designação do que hoje é conhecido enquanto vitaminas.^{10,19,20,21,22} Esse importante bioquímico de origem polonesa, utilizou para edificação do conceito de “vitamina”, o termo proveniente do latim “*vita*” que significa vida, e também, “*amine*” de aminas, ou seja, de “aminoácidos”, enquanto micronutrientes que são entendidos enquanto essenciais para a vida e para a sua manutenção com qualidade.^{10,19,20,21,22}

Nesse importante contexto, o Dr. *Funk* propôs a designação e o conceito de “vitaminas”, enquanto elementos de fundamental importância para a vida, para a existência orgânica e para a sua manutenção sem enfermidades, porque entendia que, estes nutrientes se constituíam enquanto uma verdadeira “amina da vida”.^{10,19,20,21,22} Nesse importante contexto, o termo inglês original, conhecido enquanto “*Vitamine*”, com o passar do tempo, foi posteriormente transformado para o que conhecemos na atualidade enquanto “*Vitamin*”, pois, foi efetivamente reconhecido cientificamente que, nem todas as vitaminas identificadas, se constituíam enquanto aminas.^{10,19,20,21,22}

A evolução nos estudos e pesquisas desenvolvidas para melhor entendimento, combate e controle do raquitismo, identificado em animais não humanos, utilizados em laboratórios e também, em crianças, pode ser constatada por meio de pesquisa desenvolvidas no ano de 1913 por *Raczynski*, em 1919 por *Huldschinsky* e posteriormente em 1922 por *Hess* e *Unger*.^{10,17,19,20,21,22} Esses importantes pesquisadores, conseguiram comprovar com os seus trabalhos, a melhoria do quadro geral e a cura do raquitismo, quando ocorria a exposição à luz emanada por lâmpadas de mercúrio (Hg) ou também, à raios solares UV.^{17,19,20,21,22}

Uma importante experiência implementada no ano de 1913, pelo bioquímico *Harry Steenbock* (1886-1967) e por *Edwin Bret Hart* (1874-1953), pôde demonstrar sistematicamente, a relação existente entre a estrutura óssea e a ação dos raios solares UV.^{5,9,14,17,23,24} Nesse importante estudo, foi defendido que cabras leiteiras (*Capra aegagrus hircus*), que eram mantidas em ambientes que estivessem fechados, perdiam uma grande quantidade de cálcio (Ca) do tipo esquelético e, diferentemente, das comparadas as cabras que se encontravam mantidas soltas ao ar livre, sustentando a importância da exposição aos raios UV, para metabolização da vitamina D no organismo vivo.^{5,9,14,17,19,20,23,24}

O bioquímico estadunidense *Ermer McCollum* (1879-1967) e também, a química também estadunidense, *Marguerite Davis* (1887-1967), conseguiram demonstrar em suas pesquisas, a existência e a ação do fator anti-raquítico, gerado por meio do óleo de fígado de bacalhau e de, sua distinção no que se refere a "vitamina A", denominado desta forma, o que conhecemos na atualidade enquanto "vitamina D".^{14,17,22,23,24} Nesse sentido, o óleo de fígado de bacalhau é fortemente utilizado por nações nórdicas, localizadas ao norte do continente europeu, por conta da reduzida exposição das pessoas aos raios solares UV, e também, pelas longas noites de inverno, gerando desta forma, a diminuição no processo de produção e metabolização da tão importante vitamina D.^{14,17,22,23,24}

As nações nórdicas, também pertencentes ao que é conhecido enquanto "Escandinávia", se compõem pela Dinamarca, Finlândia, Groenlândia, Ilhas Aland, Ilhas Faroé, Islândia, Noruega, e da Suécia, possuindo afinidades no que se refere a sua cultura e a questões sociais, e também, consomem o óleo de fígado de bacalhau, objetivando reduzir a referida deficiência desta substância e de sua metabolização e síntese no organismo.^{17,20,22,23,24} O Dr. *McCollum* nomeou a sua descoberta desenvolvida, pois, a "vitamina D", dentre as já identificadas, foi a quarta (4^a) a receber uma designação.^{17,22,23,24,26,27}

O renomado médico e fisiologista britânico *Edward Mellanby* (1884-1955), conseguiu notar em suas pesquisas que, cães que possuíam uma dieta possuidora em sua constituição de óleo de fígado de bacalhau, não desenvolviam raquitismo, concluindo desta forma que, a "vitamina A" era um fator intimamente associado, para a prevenção desta enfermidade.^{23,24,25,26,27,30} Outro importante pesquisador, sobre a osteomalacia, a tetania e o raquitismo, foi o Dr. *Alfred Fabian Hess* (1875-1933), conhecido por suas pesquisas experimentais e investigativas, correlacionando a última enfermidade citada, às representações da vitamina D.^{26,27,28,29,30}

Uma das frases mais emblemáticas proferidas pelo Dr. *Alfred Fabian Hess* foi que, a "... luz é igual a vitamina D", defendendo a importância de ambas as entidades, para o bom metabolismo orgânico e, por extensão, qualidade na saúde

e nos processos orgânicos.^{20,28,29,30} Desta forma, *Hess* e *Weinsstock* em 1924 e ainda, *Steenbock* e *Black* também em 1924, conseguiram ajustar os conceitos que, se encontravam diferenciados, no que se refere à luz dos raios solares UV, em relação à fatores alimentares, sustentando que o processo de irradiação de determinados tipos de alimentos, como é o caso leveduras e de óleos do tipo vegetal, conseguiam ampliar a atividade da vitamina D no organismo.^{5,9,17,19,22,23,27,30}

Nesse importante contexto histórico e científico, também merece menção e lembrança, o legado deixado pelo Dr. *Adolf Otto Reinhold Windaus* (1876-1959), eminente médico e químico alemão, que conseguiu elucidar a questão da estrutura e a da constituição dos esteróis, entre eles da vitamina D, recebendo o prestigioso “Prêmio Nobel em Química”, no ano de 1928.^{30,31,32} Em 1932, o bioquímico *Otto Rosenheim* (1871-1955) e colaboradores, publicaram um artigo que apresentava em seu corpo, as estruturas para esteróis, e também, para os ácidos biliares, ou seja, ácidos esteroides, que encontraram sua aceitação imediata.^{30,33,34}

A colaboração intelectual e informal, desenvolvida entre os membros integrantes da equipe do Dr. *Robert Benedict Bourdillon* (1889-1971), *Otto Rosenheim* (1871-1955), *Kenneth Callow* (1901-1983) e colaboradores, foi muito edificante e produtiva, levando ao isolamento, e também, a caracterização da vitamina D, enquanto importante inovação científica, nesse campo do conhecimento.^{27,34,35,36} Já na última década de 30, o Dr. *Adolf Windaus* teve a oportunidade, por meio de seus estudos e pesquisas químicas e farmacológicas, desenvolver o esclarecimento mais fortemente, da estrutura química da vitamina D, por irradiação do tipo UV, por meio de ergosterol de levedura, ou seja, um esterol que foi o precursor da importante vitamina D².^{35,36,37,38,39}

O ilustre bioquímico e professor da Universidade de Wisconsin, nos Estados Unidos da América (EUA), *Harry Steenbock* (1886-1967), conseguiu demonstrar por meio de experimentos que, o processo de irradiação por luz do tipo UV, tinha a ação de aumentar o conteúdo da vitamina D, presente em alimentos e também, em materiais do tipo orgânico.^{38,39,40,41,42,43} Nesse sentido, o Dr. *Steenbock* em suas investigações, iniciou o processo de irradiação, implementada junto a alimentos, a serem disponibilizados à roedores utilizados na pesquisa, evidenciando desta forma que, eles se encontravam livres do raquitismo, abrindo desta forma, um novo tipo de tratamento a esta complexa e ruidosa enfermidade.^{37,38,39,40,41,42,43}

Nesse contexto histórico e, utilizando aproximadamente a quantia de trezentos dólares (US\$ 300,00) dos seus próprios recursos financeiros, o Dr. *Steenbock* conseguiu registrar a patente de sua descoberta, sendo que a técnica de irradiação, foi posteriormente e, largamente, utilizada para modificação dos alimentos, principalmente para o leite, enquanto fonte rica do elemento químico cálcio (Ca), tão necessário para os ossos, dentes, dentre outras estruturas corporais.^{17,20,39,40,41,42,43,44,44} Segundo Marshall (2010), quando a patente solicitada pelo Dr. *Steenbock* expirou no ano de 1945, o raquitismo enquanto enfermidade e problema complexo de saúde pública, já havia sido eliminado junto aos EUA, apontando o progresso gerado pela sua importante descoberta.^{10,17,20,40,42,43,44,45}

Já no ano de 1969, o Dr. *Mark Haussler* e o Dr. *Tony Norman*, membros do Departamento de Bioquímica da Universidade da Califórnia em Riverside (UC

Riverside) nos EUA, tiveram a possibilidade de investigar de forma aprofundada as células intestinais e, em especial, os seus fragmentos nucleares.^{17,40,42,43,46} Nesse contexto analítico, *Haussler e Norman*, conseguiram perceber a existência de uma proteína, que era específica para ligação da vitamina D, sendo designada por esses pesquisadores enquanto, receptora da vitamina D, ampliando ainda mais o interesse por essa estrutura, intimamente necessária para a saúde e para a existência saudável.^{17,40,41,43,44,46}

O endocrinologista e bioquímico americano, *Michael F. Holick* (1946), se constitui enquanto uma das maiores autoridades na atualidade, no que se refere a “vitamina D” e o seu metabolismo no organismo, sendo ele o pioneiro na identificação da forma circulante no sangue humano, conhecida enquanto “25-hidroxivitamina D₃”.^{4,47,48,49,50,51,52,53} Posteriormente, o Dr. *Holick*, conseguiu desenvolver o processo de isolamento e de identificação, no que se refere a forma ativa da vitamina D, ou seja, “1,25-dihidroxivitamina D₃”, desvendando nesse sentido, a mecânica envolvida de como ela é sintetizada junto a pele do ser humano.^{4,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56}

Outras pesquisas implementadas pelo Dr. *Holick* e por seus colaboradores, correlacionaram a vitamina D, ao processo de envelhecimento, ao sobrepeso, a obesidade, a obesidade mórbida, a latitude e junto as questões geográficas, na(s) mudança(s) relacionadas ao clima e nos diferentes tipos de sazonalidade, a utilização ou não do(s) protetor(es) solar(es), nos diferentes tipos de pigmentação da pele, além da ação de roupas, no que se refere a questão tissular e no que é apontado enquanto, “processo cutâneo vital”.^{4,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58} Também é creditado ao Dr. *Holick*, o isolamento do pré-hormônio “calcifediol”, também conhecido como “*calcidiol*”, “25-hidróxi-colecalciferol”, ou ainda, “25-hidróxi-vitamina D”, sendo ele produzido pelo fígado, através do processo de hidroxilação da Vitamina D₃, ou seja, do colecalciferol.^{4,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58}

Desta forma, nos primeiros anos da última década de 70, ou seja, entre 1971 e 1972, foi possível realizar o desvelamento do seu metabolismo da vitamina em questão, sendo viável à verificação no fígado de sua conversão em calcifediol, e então, convertida pelos rins em calcitriol, ou seja, a forma biologicamente ativa da vitamina D.^{4,54,55,56,57,58} Segundo alguns pesquisadores e especialistas no assunto, o Dr. *Holick*, trabalhando no laboratório do Dr. *Hector DeLuca*, e também, pelo Dr. *Tony Norman* e colaboradores, tiveram a oportunidade de identificar, pela primeira vez, o “calcitriol” no ano de 1971, promovendo um novo e importante avanço, junto aos estudos e pesquisas acadêmicas, relacionadas a vitamina D e, de suas importantes particularidades constituintes.^{55,56,57,58,59,60,61}

Agradecimentos

Essa pesquisa não recebeu financiamento para sua utilização.

Referências

1. Wishart I. Vitamina D: seria esta a vitamina milagrosa? Porto Alegre: CDG. 2015. 207p.
2. Ranke L von. Heródoto e Tucídides. História da historiografia. 2011;6:252-259.

Benito LAO, Benito RC, Karnikowski MGO, Silva ICR

3. Besselaar JVD. Heródoto, pai da História. *Revista de História*. 1962;24(49):3-26.
4. Holick MF. The CO-VID D-Lemma: A Call for Action. *Nutrients*. 2022;14(5):963.
5. Silva JM e. Breve história do raquitismo e da descoberta da vitamina d. *Acta Reum Port*. 2007;32:205-229.
6. Rebollo RA. O legado hipocrático e sua fortuna no período greco-romano: de Cós a Galeno. *Scientiae Studia*. 2006;4(1):45-81.
7. Manetti D, Roselli A. Galeno commentatore di Ippocrate. In: Haase W (ed.) Band 37/2. Teilband Philosophie, Wissenschaften, Technik. *Wissenschaften (Medizin und Biologie [Forts.]*). Berlin, Boston: De Gruyter; 2016. p.1529-1635.
8. DeLuca HF. Vitamin D: historical overview. *Vitam Horm*. 2016;100:1-20.
9. Gibbs D. Rickets and the crippled child: an historical perspective. *J R Soc Med*. 1994;87(12):729-732.
10. Quadros KR da S, Oliveira RB de. Reposição de vitamina D nativa: indicação à luz das evidências científicas atuais. *Rev Fac Ciênc Méd Sorocaba*. 2016;18(2):79-86.
11. Ihde AJ. Studies on the History of Rickets. I: Recognition of Rickets as a Deficiency Disease. *Pharmacy in History*. 1974;16(3):83-88.
12. Alia E, Kerr PE. Vitamin D: Skin, sunshine, and beyond. *Clinics in Dermatology*. 2021;39(5):840-846.
13. Gamarra AI, Restrepo JF. Historia de los mecanismos fisiológicos y bioquímicos de la vitamina D. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2005;12(1):11-32.
14. Dunn PM. Francis Glisson (1597-1677) and the "discovery" of rickets. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998;78(2):F154-155.
15. Peters BSE, Martini LA. *Funções Plenamente Reconhecidas de Nutrientes, Vitamina D*. 2.ed. São Paulo: ILSI BRASIL, Instituto Brasil. 2014. 24p.
16. Martins e Silva, J. Breve história do raquitismo e da descoberta da vitamina D. *Acta Reum Port*. 2007;32:205-229.
17. Braga, PS da FS. *Correlação entre os níveis séricos da vitamina D e os diferentes subtipos de tumores mamários*. Coimbra, 2010. Dissertação (Mestrado - Ginecologia Oncológica). Faculdade de Medicina. Universidade de Coimbra.
18. Premaor MO, Furlanetto TW. Hipovitaminose D em adultos: entendendo melhor a apresentação de uma velha doença. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50(1):25-37.
19. Corsino J. *Bioquímica*. Campo Grande: EdUFMS. 2009.213p.
20. Berger S. Kazimierz (Casimir) Funk – pioneer in vitaminology – 101 anniversary of his discovery – special note. *Pol. J. Food Nutr. Sci*.2013;63(4):201-205.
21. Stepuro II. Thiamine and vasculopathies. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2005;72(2):115-127.

22. Jaworek A, Łazarczyk A, Hałubiec P, Leończyk M, Staszewski F, Wojas-Pelc A. The history of pellagra. *Dermatology Review. Przegląd Dermatologiczny*. 2021;108(6):554-566.
23. Borges CC. Efeitos adversos da deficiência de vitamina D em ilhotas pancreáticas de camundongos alimentados com dieta hiperlipídica. 2015. 79 f. Dissertação (Mestrado em Biologia Humana e Experimental) - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015.
24. Lima, TP de. A Importância da vitamina D: A suplementação ideal na rotina dos idosos com o devido acompanhamento farmacoterapêutico. 2021. 41f. Monografia (Graduação) - Curso de Bacharelado em Farmácia. Centro Universitário Regional Do Brasil. Barreiras, Bahia.
25. Mellanby E. The rickets-producing and anti-calcifying action of phytate. *J Physiol*.1949;109(3-4):488-533.
26. Dale HH. Edward Mellanby, 1884-1955. *Biogr. Mem. Fell. R. Soc.* 1955.1:192-222.
27. Harris RS, Wool IG, Loraine JA. *Vitamins and Hormones*. New York and London: Academic Press.1963.373p.
28. William JD, Calvin WW. Alfred Fabian Hess: A Biographical Sketch: (October 9, 1875 - December 5, 1933). *The Journal of Nutrition*.1960;71(1):1-9.
29. Wiedemann HR. The pioneers of pediatric medicine. Alfred Fabian Hess (1875-1933). *European Journal of Pediatrics*. 1993;152(6):461.
30. Hess, A. Influence of light on the prevention of rickets. *Lancet*.1922;2:1222.
31. Dimroth K. "Das Portrait: Adolf Windaus 1876-1959". *Chemie in unserer Zeit*. 1976;10(6):175-179.
32. Butenandt A. "Zur Geschichte der Sterin- und Vitamin-Forschung. Adolf Windaus zum Gedächtnis". *J. Nutr.*1960;72(18):645-651.
33. Rosenheim O, King H. The Ring-system of sterols and bile acids. Part II. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* 1932;51(47):954-957.
34. **Sourkes TL**. The protagon phoenix. *Journal of the History of the Neurosciences*. 1995;4(1):37-62.
35. Askew FA, Bourdillon RB, Bruce HM, Callow RK, Philpot J St L, Webster TA. Crystalline vitamin D. *Proc. R. Soc. Lond. B.* 1932;109:488-506.
36. Feldman D, Pike JW, Adams JS. *Vitamin D*. 3.ed. Academic Press. 2011. 2144p.
37. Wolf G. The Discovery of Vitamin D: The Contribution of Adolf Windaus. *The Journal of Nutrition*. 2004;134(6):1299-1302.
38. Windaus, A. E. Merck's Jahresbericht über Neuerungen auf den Gebieten der Pharmakotherapie und Pharmazie. *Antirachitic vitamin*.1936;50:3-12.

39. Haas J. Vigantol--Adolf Windaus and the history of vitamin D. *Wurzbürger Medizinhistorische Mitteilungen*.2007;26:144-181.
40. **Steenbock H.** The Induction of Growth Promoting and Calcifying Properties in a Ration by Exposure to Light. *Science*.1924;60(1549):224-225.
41. Geiger BJ, Steenbock H, Parsons HT. Lathyrism in the rat. *The Journal of Nutrition*.1933;6(5):427-442.
42. Steenbock H, Kletzien SWF, Halpin JG. The reaction of the chicken to irradiated ergosterol and irradiated yeast as contrasted with the natural vitamin D in fish liver oils. *Journal of Biological Chemistry*.1932;97:249-264.
43. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2000;72(3):690-693.
44. Pileggi VJ, De Luca HF, Steenbock H. The role of vitamin D and intestinal phytase in the prevention of rickets in rats on cereal diets. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 1955;58(1):194-204.
45. Marshall J. *Elbridge a Stuart: Founder of Carnation Company*. Kessinger Publishing. 2010. 284p.
46. Haussler MR, Norman AW. Chromosomal receptor for a vitamin D metabolite. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1969;62(1):155-162.
47. Holick MF. *Vitamina D: Como um tratamento tão simples pode reverter doenças tão importantes*. São Paulo: Fundamento. 2012. 344p.
48. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med*.2007;357:266-281.
49. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF. et al. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int*.2005;16:713-716.
50. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2000;72(3):690-693.
51. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004;80(6):1678S-1688S.
52. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J. Cell. Biochem*. 2003;88: 296-307.
53. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(7):1911-1930.
54. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2008;87(4):1080S-1086S.
55. Holick MF. High Prevalence of Vitamin D Inadequacy and Implications for Health. *Mayo Clinic Proceedings*. 2006;81(3):353-373.

56. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004;79(3):362-371.

57. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D₃: Exposure to winter sunlight in Boston and edmonton will not promote Vitamin D₃ synthesis in human skin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.1988;67(2):373-378.

58. Holick MF. Vitamin D Status: Measurement, interpretation, and clinical application. *Annals of Epidemiology*. 2009;19(2):73-78.

59. Holick MF, Schnoes HK, DeLuca HF, Suda T, Cousins RJ. Isolation and identification of 1,25-dihydroxycholecalciferol. A metabolite of vitamin D active in intestine. *Biochemistry*.1971;10(14):2799-2804.

60. Holick MF, Schnoes HK, DeLuca HF. Identification of 1,25-dihydroxycholecalciferol, a form of vitamin D₃ metabolically active in the intestine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1971;68(4):803-804.

61. Norman AW, Myrtle JF, Midgett RJ, Nowicki HG, Williams V, Popják G. "1,25-dihydroxycholecalciferol: identification of the proposed active form of vitamin D₃ in the intestine". *Science*. 1971;173(3991):51-54.

Autor de correspondência

Lincoln Agudo Oliveira Benito
SEPN 707/907, Via W 5 Norte, Campus
Universitário. CEP: 70790-075. Asa Norte.
Brasília, Distrito Federal, Brasil.
lincolnbenito@yahoo.com.br