

Vitamina D: Brevíssimas considerações sobre sua bioquímica, patologias relacionadas e saúde pública

Vitamin D: Very brief considerations on its biochemistry, related pathologies and public health

Vitamina D: Breves consideraciones sobre su bioquímica, patologías relacionadas y salud pública

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

Como citar: Benito LAO, Benito RC, Karnikowski MGO, Silva ICR. Vitamina D: Brevíssimas considerações sobre sua bioquímica, patologias relacionadas e saúde pública. REVISIA. 2023;12(1): 1-12. Doi: <https://doi.org/10.36239/revisa.v12.n1.p1a12>

REVISIA

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: 23/10/2022
Aprovado: 19/12/2022

Na atualidade, vasta são as produções e pesquisas, que analisam os inúmeros benefícios emanados pela vitamina D no organismo humano, se constituindo enquanto uma das principais questões na atualidade, geradora de reflexões e análises sistemáticas, em relação a este verdadeiro hormônio corporal, necessário à nossa existência e sobrevivência, com qualidade.¹⁻¹⁰ Nesse sentido, a vitamina D se compõem enquanto constituinte, do que conhecemos enquanto “secosteroides”, ou seja, compostos do tipo químico, que são derivados de um tipo de esteroide, que são provenientes de estruturas que tiveram a sua separação, desenvolvidas em suas outras ligações.⁷⁻¹⁵

Dentre os vários e importantes resultados gerados pelos níveis normais de vitamina D no organismo, podem ser citado o aumento do processo de absorção intestinal dos elementos químicos, cálcio (Ca), magnésio (Mg) e fosfato (PO₄³⁻), além de outros importantes efeitos no corpo.¹¹⁻¹⁶ No que se refere a importância da vitamina D em seres humanos, podem ser sustentado que a vitamina D₂, mais conhecida enquanto “ergocalciferol” e a vitamina D₃, designada enquanto “colecalfiferol”, são extremamente necessárias para a manutenção da saúde, da qualidade de vida (QV), além da possibilidade de prevenção à vários processos patológicos diretamente relacionados.¹¹⁻¹⁶

No que se refere a vitamina D₂, ou seja, o ergocalciferol, ele possui sua origem do tipo vegetal, identificada junto as plantas, líquens e também, de agentes fúngicos, sendo muito utilizada na atualidade, enquanto um tipo de suplemento dietético, objetivando desenvolver a prevenção de uma hipovitaminose D e ainda, do enfraquecimento do organismo, além de maior possibilidade de desencadeamento de outros processos(s) patológico(s).¹¹⁻¹

A referida hipovitaminose D, extremamente perigosa para o organismo, pode está intimamente relacionada à reduzida absorção ou metabolismo intestinal, ou ainda, a enfermidade(s) do tipo hepática(s), além do hipoparatiroidismo, ou seja, a deficiência do hormônio paratireóide (PTH).¹¹⁻²⁰

Nesse contexto, é sabido que a vitamina D possui, enquanto mais importante fonte natural, o processo de síntese do “colecalciferol” (C₂₇H₄₄O), implementado junto a estratos inferiores da “epiderme” e, que pertencente a pele humana, sendo mais fortemente desenvolvida por meio de uma verdadeira reação química e, que é dependente de sua exposição a raios solares ultravioleta (UV).¹¹⁻²² Em pessoas que se encontram com deficiência ou deficiência ampliada do “colecalciferol” e/ou do “ergocalciferol”, é indicada a sua reposição, por meio do consumo na dieta de suplementos vitamínicos, objetivando reduzir a possibilidade de desenvolvimento da redução das defesas corporais e por extensão, do surgimento de outra(s) enfermidade(s).¹⁵⁻²⁴

Nesse contexto e, objetivando reduzir os impactos gerados pela redução de vitaminas, sais minerais e importantes compostos, extremamente necessários a manutenção da saúde, a prevenção de enfermidades e para a melhoria da QV, foi proposta no passado o(s) processo(s) conhecidos enquanto “fortificação dos alimentos”.¹⁵⁻²⁶ De acordo com a conceituação proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e também, pela Organização Alimentar e Agrícola das Nações Unidas (FAO), o processo de “fortificação se refere à *prática de aumentar deliberadamente o conteúdo de um micronutriente essencial, como vitaminas e minerais, incluindo oligoelementos, em um alimento, a fim de melhorar a qualidade nutricional do suprimento alimentar e proporcionar um benefício à saúde pública com risco mínimo à saúde*”.²⁵⁻²⁶

Já o importante processo de “enriquecimento”, pode ser definido por essas instituições internacionais, enquanto “*sinônimo de fortificação, se referindo à adição de micronutrientes, que são perdidos durante o processamento de um alimento*”.^{20,22,25-26} Em várias nações, o leite e os laticínios, o leite derivado de plantas, cereais matinais e produtos à base de cereais, alimentos acessórios, gorduras e óleos, chá e outras bebidas, fórmulas infantis, dentre muitos outros alimentos, passam por um processo de fortificação, utilizando a vitamina D, objetivando reduzir a deficiência orgânica deste indispensável composto, sendo esse complexo processo, definido enquanto fortificação, enriquecimento ou simplesmente, adição de nutrientes.¹⁵⁻²⁸

Segundo alguns pesquisadores, uma das primeiras técnicas implementadas, para a realização do processo de enriquecimento, fortificação ou adição de micronutrientes, em relação a diferentes tipos de alimentos, foi a “iodação”, ou seja, a adição de iodo (I), objetivando reduzir a sua deficiência, sendo datado, desde a última década de cinquenta (50).⁷³⁻⁸² Conforme apontado pela literatura científica especializada, vários, na atualidade, são os micronutrientes aplicados em técnicas de fortificação de alimentos industrializados, podendo ser destacado, a disponibilização do ácido fólico (C₁₉H₁₉N₇O₆), do cálcio (Ca), do ferro (Fe), da vitamina A (C₂₀H₃₀O), da vitamina D e do zinco (Zn), objetivando desenvolver “correções”, junto à deficiências do tipo nutricionais, iniciadas, principalmente, junto à infância.⁷⁶⁻⁸³

No Brasil, a importância disponibilizada à questão da fortificação de alimentos é tamanha que, foram desenvolvidas várias ações e estratégias, objetivando implementar o combate, o controle e a mitigação de problemas de saúde pública de ordem alimentar, como é o caso da “carência nutricional”, da “anemia ferropriva”, da “desnutrição” em todos os seus tipos, dentre muitos

outros.^{29,30} Desta forma, pode ser citada, enquanto importante medida social, política e nutricional, a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), de número 15, de 21 de fevereiro de 2000, que dispunha sobre a fortificação de Ferro em farinhas de trigo e milho.^{30,31}

Atentos as modificações sociais e também, as estratégias implementadas, objetivando ampliar as capacidades e potencialidades para o melhor combate e controle desta importante questão de saúde pública, a RDC de número 15/2000, foi revogada pela Resolução-RDC de número 344/2002, aprovando o Regulamento Técnico para a Fortificação das Farinhas de Trigo e das Farinhas de Milho com Ferro e Ácido Fólico.³⁰⁻³³ Outra importante realização implementada pelo Ministério da Saúde (MS), nesse contexto analítico, foi a Portaria e número 1.793, de 11 de agosto de 2009, instituindo a Comissão Interinstitucional para Implementação, Acompanhamento e Monitoramento das Ações de Fortificação de Farinhas de Trigo, de Milho e de seus subprodutos.^{34,35}

Essa importante Comissão, foi composta por representantes titulares e suplentes, do MS, em sua Secretaria de Atenção à Saúde (SAS) e da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), da ANVISA, do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), da Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (EMBRAPA), do Instituto Brasileiro de Defesa do Consumidor (IDEC), da OPAS, do Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF), da Associação Brasileira das Indústrias da Alimentação (ABIA), da Associação Brasileira das Indústrias Moageiras de Milho (ABIMILHO) e da Associação Brasileira das Indústrias do Trigo (ABITRIGO).³⁵ Desta forma e, também pela RDC da ANVISA de número 150, datada de 13 de abril de 2017, a mesma dispunha sobre o enriquecimento das farinhas de trigo e de milho com ferro e ácido fólico, revogando a RDC/ANVISA de número 344/2002.³⁵⁻³⁶

Atentos as modificações, reduções e ampliações realizadas, no que se refere a temática da fortificação dos alimentos, a RDC/ANVISA de número 150/2017, foi revogada pela RDC/ANVISA de número 604, de 10 de fevereiro de 2022, que dispunha sobre o “processo de enriquecimento obrigatório do sal com iodo e das farinhas de trigo e de milho com ferro e ácido fólico, destinados ao consumo humano”.³⁶⁻³⁷ A importância e a magnitude da vitamina D para o organismo humano e, para os vários processos metabólicos, para o envelhecimento saudável, e também, para a manutenção da QV, se constituiu enquanto ponto passivo, junto aos vários estudos e pesquisas desenvolvidas nacionalmente e internacionalmente.^{38,39}

Nesse sentido, são apresentados abaixo, os diferentes tipos de vitamina D, com as suas respectivas composições químicas, apontando a sua importância, necessidade e, também, as suas representações metabólicas junto ao organismo humano.^{38,39,40,41}

Tabela 1 – Apresentação dos diferentes tipos de vitamina D e sua(s) respectiva(s) composição(ões) química(s). 2022.

Tipo	Composição
Vitamina D ₁	Mistura de compostos moleculares de ergocalciferol com lumisterol, 1:1.
Vitamina D ₂	Ergocalciferol, que é feito de ergosterol. Presente junto ao óleo de fígado de bacalhau e em outros tipos de peixes, por exemplo, o salmão, a cavala e o arenque, além de fontes do tipo vegetal e cogumelos.
Vitamina D ₃	Colecalciferol, que é feito de 7-desidrocolesterol na pele. Presente em alimentos de origem animal, e também, em suplementação do tipo vitamínica.
Vitamina D ₄	22-dihidroergocalciferol.
Vitamina D ₅	Sitocalciferol que é feito a partir de 7-desidrossitosterol.

Fonte: Adaptado de Marquez, Pereira e Sousa, 2022; Bikle, 2014; Lichtenstein *et al.*, 2013; IUPAC-IUB, 1982.

No que se refere a vitamina D₃ [(25 (OH) D₃)], bem como, a sua inquestionável importância para manutenção à saúde, alguns estudos e pesquisas sugerem a sua relação com enfermidades e fenômenos orgânicos fragilizados, como por exemplo, o diabetes mellitus do tipo 2 (DM₂), doenças orais, infertilidade, imunidade e defesa(s) corporal(is) reduzida(s), o processo de homeostase do cálcio (Ca), dentre muito outras.^{42,43,44,45,46,47} Bioquimicamente, o processo de ativação da vitamina D, se desenvolve em duas (02) etapas distintas denominada de “hidroxilação de enzimas proteicas”, sendo a primeira implementada junto ao fígado e a segunda, junto aos rins.^{41,45,46,47,48,49,50,51}

Nesse sentido, a vitamina D é considerada um verdadeiro “hormônio”, ocorrendo a sua ativação por meio do que é conhecido enquanto “pró-hormônio da vitamina D”, ou seja, um precursor que se encontra comprometido com um hormônio corporal e que, possui efetivamente, um efeito classificado enquanto mínimo, circulando junto a corrente sanguínea.^{47,48,49,50,51,52} Todo esse importante processo no organismo, resulta em sua forma que é classificada enquanto ativa e, denominada “calcitriol”, ou seja, que permite à produção de seus efeitos orgânicos, ocorrendo por meio de um determinado receptor nuclear.^{48,49,50,51,52,53}

Nesse contexto bioquímico, o coilecalciferol, também conhecido enquanto “vitamina D₃”, passará pelo processo de conversão junto a glândula hepática, ou seja, o fígado, resultando em calcifediol, ou seja, em 25-hidroxicolecalciferol e o, ergocalciferol, mais conhecido enquanto “vitamina D₂”, será convertido em 25-hidroxi-ergocalciferol.⁵⁰⁻⁵⁶ Assim, esses dois (02) importantes metabólitos pertencentes à vitamina D, chamados de “25-hidroxivitamina D” ou “25 (OH) D”, devem ser minuciosamente analisados e também, medidos junto ao soro sanguíneo, objetivando permitir o melhor desenvolvimento e determinação do seu “status geral” numa pessoa e, por extensão, melhor verificar a presença de uma hipovitaminose D, dentre outras complicações e enfermidades diretamente relacionadas.⁴⁹⁻⁵⁸

Por conseguinte, o calcifediol passará por um processo e, desta forma, ele será hidroxilado junto aos órgãos renais, ou seja, os rins, e também, em algumas células do sistema imunológico, objetivando permitir a formação do que é conhecido enquanto calcitriol, conhecido também enquanto, “1,25-diidroxicolecalciferol”, em sua forma classificada enquanto biologicamente ativa, da importante e conhecida vitamina D.⁴⁸⁻⁵⁹

Conforme exposto junto a Tabela 2, é apresentado o calcifediol e o calcitriol, além de sua(s) outra(s) designação(ões) e as respectivas fórmulas químicas.

Tabela 2 - Apresentação do Calcifediol e da calcitriol, outras designações e fórmula química. 2022.

Designações	Outra(s) designação(ões)	Fórmula química
Calcifediol	Calcidiol, 25-hidróxi-colecalciferol, ou 25-hidróxi-vitamina D, podendo ser abreviado enquanto 25(OH)D	$C_{27}H_{44}O_2$
Calcitriol	1,25-dihidroxicolecalciferol	$C_{27}H_{44}O_3$

Fonte: Adaptado de Marquez, Pereira e Sousa, 2022; Bikle, 2014; Lichtenstein *et al.*, 2013; IUPAC-IUB, 1982.

Assim, o calcitriol, ou seja, a forma ativa da vitamina D, irá circular enquanto um importante hormônio junto ao sangue, tendo desta forma, o papel importante no processo de regulação e também, na concentração existente de cálcio (Ca) e fosfato (PO₄), promovendo nesse importante contexto bioquímico e orgânico, o crescimento e ainda, a sua melhor remodelação óssea.⁵³⁻⁶³ Já para outros pesquisadores, o calcitriol possui relação com importantes efeitos junto ao organismo, por exemplo, existente(s) com o processo de crescimento e desenvolvimento citológico, ou seja, celular, e também, junto as várias funções neuromusculares e de defesas corporais, e ainda, na mitigação da inflamação, decorrente de processos infecciosos e de lesões teciduais, normalmente decorrentes ou não, de microrganismos e de agentes irritantes.⁵⁶⁻⁶⁵

Em suma, a vitamina D possui sua significativa importância no que se refere ao processo de homeostase, ou seja, de equilíbrio, e também, no metabolismo do elemento cálcio (Ca) no organismo, sendo que no passado, a sua descoberta se deu em decorrência das buscas e pesquisas relacionadas ao raquitismo infantil, e suas debilidades relacionadas.^{5,12,14,17,58-65} Nesse sentido e, conforme sustentado pela literatura científica, o processo de suplementação, adição ou fortificação de alimentos, utilizando a vitamina D, são implementados objetivando realizar o tratamento e/ou a prevenção de enfermidades como o a “hipovitaminose D”, o “raquitismo” e a “osteomalácia”, esta última em pessoas idosas.⁵⁹⁻⁶⁷

Segundo a OMS, existe a necessidade de serem disponibilizados cuidados do tipo “pré-natal”, enquanto forma de experiência positiva a este paciente, sendo estas importantes orientações propostas no ano de 2016, objetivando melhorar e ampliar os cuidados de adolescentes e mulheres durante o processo de gravidez.^{65,66,67} Dentre as várias recomendações propostas pela OMS, a este importante grupo populacional em relação ao fenômeno da gravidez, se encontram a suplementação de vitamina D e também, a de múltiplos micronutrientes durante a gravidez, enquanto importantes cuidados, de promoção à saúde e de prevenção a enfermidades relacionadas.⁶⁵⁻⁶⁷

O problema da insuficiência e/ou deficiência da vitamina D, em todo mundo é tamanha que, são estimadas aproximadamente, um bilhão de pessoas que se encontram nesta lamentável situação, se constituindo este fenômeno enquanto grave problema de “insegurança alimentar” e de saúde pública internacional.⁶⁶⁻⁷¹ Em decorrência de várias questões e fenômenos sociais, é verificado a alguns anos, a existência de deficiência, classificada enquanto generalizada de vitamina D junto a nações componentes do continente europeu,

sendo implementadas estratégias e políticas, para mitigação desta questão de saúde pública.⁶⁶⁻⁷¹

Por outro lado, pesquisas implementadas junto aos Estados Unidos (EUA) mostram que, aproximadamente 3/4 de toda a sua população branca, e ainda, 90% das populações de cúrtis negra, hispânica, e também, asiática, possuem baixas em suas concentrações sanguíneas, no que se refere aos níveis considerados aceitáveis de vitamina D.⁵¹⁻⁶⁹ Nesse contexto analítico, importantes pesquisas apontam ainda, para um fenômeno de elevada prevalência, sendo ela a hipovitaminose D, identificada principalmente junto à várias regiões geográficas, incluindo, nações da América do Sul, como é o caso do Brasil.⁶⁴⁻⁷⁴

Desta forma e, não por acaso, é proposto fortemente por vários pesquisadores internacionais e nacionais, o elevado número de exames laboratoriais solicitados, objetivando realizar a minuciosa avaliação da dosagem da vitamina D no organismo, sendo está uma importante medida objetivando, também, realizar a análise de pacientes, que se encontram em vários quadros e portadores de inúmeras enfermidades clínicas e ósseas.^{38,70,-74} Nesse contexto, são apresentados os intervalos de referência do exame de 25(OH)D, referentes a avaliação da vitamina D, no organismo, em relação aos pacientes, que se encontram, em várias situações orgânicas e patológicas, conforme encontrado na Tabela 3.

Tabela 3 – Apresentação dos intervalos de referência de vitamina D, de acordo com a SBPC/ML e a SBEM. 2022.

Situações	Exame de 25(OH)D	Referência
<ul style="list-style-type: none"> * Gestação e lactação. * Idade acima de 60 anos. * Não exposição ao sol ou com contraindicação. * Fraturas ou quedas recorrentes. * Osteoporose. * Doenças metabólicas ósseas. * Doenças renais crônicas. * Síndrome de má absorção intestinal. * Uso de medicamentos que impactam no metabolismo da vitamina D 	Solicitar	30 - 60 ng/ml
<ul style="list-style-type: none"> * População adulta saudável * Abaixo de 60 anos 	Não solicitar	20 ng/ml

Fonte: Nogueira-de-Almeida, Pimentel e Fonseca, 2019; Ferreira *et al.*, 2017; Sociedade Brasileira de Patologia Clínica - Medicina Laboratorial (SBPC/ML), 2019; Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), 2014.

Nesse sentido, a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica - Medicina Laboratorial (SBPC/ML) e a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), propõem no Consenso Brasileiro, a necessidade de realizar a solicitação do exame 25(OH)D pelo profissional médico e de saúde, objetivando melhor implementar a avaliação, junto às situações de gestação e lactação, para pacientes com idade acima de 60 anos, aqueles que não tem a possibilidade ou tem restrição à exposição ao sol e também, fraturas ou ainda, quedas recorrente.^{38,69,70,71,72,73,74} Dentre as pessoas indicadas para a solicitação do exame 25(OH)D e sua respectiva análise, podem ainda ser citados, os que possuem risco

ou diagnóstico de osteoporose, doenças metabólicas ósseas (DMO), doenças renais crônicas (DRC), síndrome de má absorção intestinal, além do uso de medicamentos que impactam diretamente no metabolismo da vitamina D.^{38,66-74}

Agradecimentos

Esse estudo foi financiado pelos próprios autores

Referências

01. 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. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/80.6.1678S>.
02. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J. Cell. Biochem*. 2003;88: 296-307. doi: <https://doi.org/10.1002/jcb.10338>.
03. 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. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>.
04. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2008;87(4):1080S-1086S. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.4.1080S>.
05. Holick MF. High Prevalence of Vitamin D Inadequacy and Implications for Health. *Mayo Clinic Proceedings*. 2006;81(3):353-373. doi: [10.4065/81.3.353](https://doi.org/10.4065/81.3.353).
06. 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. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/79.3.362>.
07. 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. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem-67-2-373>.
08. Holick MF. Vitamin D Status: Measurement, interpretation, and clinical application. *Annals of Epidemiology*. 2009;19(2):73-78. doi: <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2007.12.001>
09. 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. doi: <https://doi.org/10.1021/bi00790a023>.
10. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2008;88(2):491S-499S. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/88.2.491S>.
11. 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.

12. 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. doi: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302006000100005>
13. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2008;88(2):491S-499S. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/88.2.491S>.
14. Araújo TSS *et al.* Vitamin D: a potentially important secosteroid for coping with COVID-19. *Anais da Academia Brasileira de Ciências.* 2022;94(2):e20201545. doi: <https://doi.org/10.1590/0001-376520220201545>.
15. Vieth R. Mistakes in terminology cause false conclusions: Vitamin D does not increase the risk of dementia. *Aging Cell.* 2022;00:e13722. doi: <https://doi.org/10.1111/accel.13722>.
16. Li J, Chen C, Fang T, Wu L, Liu W, Tang J, Long Y. New steroid and isocoumarin from the Mangrove Endophytic Fungus *Talaromyces* sp. SCNU-F0041. *Molecules.* 2022;27(18):5766. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules27185766>.
17. Binkley NC, Wiebe DA. It's time to stop prescribing ergocalciferol. *Endocrine Practice.* 2018;24(12):P1099-1102. doi: <https://doi.org/10.4158/EP-2018-0415>.
18. Araújo Filho VJF *et al.* Hipocalcemia e hipoparatiroidismo clínico após tireoidectomia total. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões.* 2004;31(4):233-235. doi: <https://doi.org/10.1590/S0100-69912004000400004>.
19. Gollino L, Biagioni MF, Sabatini NR, Tagliarini JV, Corrente JE, Paiva SA, *et al.* Hypoparathyroidism: what is the best calcium carbonate supplementation intake form? *Braz J Otorhinolaryngol.* 2019;85(1):63-70. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.10.010>.
20. Coelho S, Magalhães H, Correia J, Lourenço P, Araújo JP, Bettencourt P. Hipoparatiroidismo e hipertensão pulmonar como apresentação clínica de linfoma folicular. *Revista Portuguesa de Oncologia.* 2020;3(1):24-27. doi: <https://doi.org/10.57678/rpo.7>.
21. Graaf L de. Colecalciferol. *Nursing.* 2019;25(11):50-53. doi: [10.1007/s41193-019-0159-0](https://doi.org/10.1007/s41193-019-0159-0).
22. Judistiani RTD, Gumilang L, Nirmala SA, Irianti S, Wirhana D, Permana I, Sofjan L, Duhita H, Tambunan LA, Gurnadi JI, Seno U, Ghrahani R, Indrati AR, Sribudiani Y, Yuniati T, Setiabudiawan B. Association of Colecalciferol, Ferritin, and Anemia among Pregnant Women: Result from Cohort Study on Vitamin D Status and Its Impact during Pregnancy and Childhood in Indonesia. *Anemia.* 2018;2047981. doi: [10.1155/2018/2047981](https://doi.org/10.1155/2018/2047981).
23. Apaydin M, Can AG, Kizilgul M, *et al.* The effects of single high-dose or daily low-dosage oral colecalciferol treatment on vitamin D levels and muscle strength in postmenopausal women. *BMC Endocr Disord.* 2018;18(1):48. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-018-0277-8>.
24. Chagas SCC, Ferrucci MAP, Carvalho JC de M, Souza ATM, Santana DP de, Leal LB. Colecalciferol: Uma análise crítica de produtos manipulados e industrializados. *Infarma: Ciências Farmacêuticas.* 2018;30 (4):218-229. doi: <https://dx.doi.org/10.14450/2318-9312.v30.e4.a2018.pp218-229>.

25. Brasil. Ministério da Saúde. NutriSUS: Estratégia de fortificação da alimentação infantil com micronutrientes (vitaminas e minerais) em pó: Manual operacional. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 52p.

26. World Health Organization. Food and Agricultural Organization of the United Nations. Guidelines on food fortification with micronutrients. 2006. 376p. Available in: [file:///C:/Users/Usuario/Downloads/9241594012_eng.pdf]. Access at: 11 out 2022.

27. Melo APZ de. Fortificação de geléia de goiaba-serrana (*Acca sellowiana* (berg) burret) com nanopartículas de zeína carregadas com vitamina D₃. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Agrárias. Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Alimentos, Florianópolis, 2019.122p.

28. Matos R. Nanoemulsificação de óleo de castanha do Brasil (*Bertholletia excelsa*) pelo método do ponto de inversão da emulsão e encapsulação de vitamina D₃. Dissertação (Mestrado). Universidade de São Paulo. Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos. Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Alimentos. Pirassununga, 2019.106p.

29. Marques MF, Marques MM, Xavier ER, Gregório EL. Fortificação de alimentos: uma alternativa para suprir as necessidades de micronutrientes no mundo contemporâneo. HU Revista. 2012; 38(1):79-86.

30. Silva LAA da, Norões ARL, Soares T da C, Cavalcante RMS, Medeiros SRA. Cereal Bar Fortified Development with the Addition Vegetables: Carrot (*Daucus carota* L.) and Beet (*Beta vulgaris* L.). Research, Society and Development. 2019;8(1):e2681598. doi: <https://doi.org/10.33448/rsd-v8i1.598>.

31. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC nº 15, de 21 de fevereiro de 2000. Dispõe sobre a fortificação de Ferro em farinhas de trigo e milho. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2000/rdc0015_21_02_2000.html]. Acesso em: 11 out 2022.

32. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução-RDC nº 344, de 13 de dezembro de 2002. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2002/rdc0344_13_12_2002.html]. Acesso em: 11 out 2022.

33. Brasil. Ministério da Saúde. NutriSUS: Estratégia de fortificação da alimentação infantil com micronutrientes (vitaminas e minerais) em pó: Manual operacional. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 52p.

34. World Health Organization. Food and Agricultural Organization of the United Nations. Guidelines on food fortification with micronutrients. 2006. 376p. Available in: [file:///C:/Users/Usuario/Downloads/9241594012_eng.Pdf]. Access at: 11 out 2022.

35. Brasil. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 1.793, de 11 de agosto de 2009. Institui a Comissão Interinstitucional para Implementação, Acompanhamento e Monitoramento das Ações de Fortificação de Farinhas de Trigo, de Milho e de seus Subprodutos. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt1793_11_08_2009.htm]. Acesso em: 11 out 2022.

36. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 150, de 13 de abril de 2017. Dispõe sobre o enriquecimento das farinhas de trigo e de milho com ferro e ácido fólico. Disponível em: [http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/2954740/RDC_150_2017_COMP.pdf/c224795b-2699-4a55-b2f9-83a853bf3af3]. Acesso em: 11 out 2022.
37. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 604, de 10 de fevereiro de 2022. Dispõe sobre o enriquecimento obrigatório do sal com iodo e das farinhas de trigo e de milho com ferro e ácido fólico destinados ao consumo humano. Disponível em: [<http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6394607/RDC6042022COMP.pdf/4af228e9-d771-4e53-95f6-a003a86a-c020>]. Acesso em: 11 out 2022.
38. Lichtenstein A, Ferreira-Júnior M, Sales MM, Aguiar FB de, Fonseca LAM, Sumita NM, Duarte AJS. Vitamina D: ações extraósseas e uso racional. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2013;59(5):495-506. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ramb.2013.05.002>.
39. Marquez C de O, Pereira LJ, Sousa RC da S. A importância da Vitamina D para idosos: revisão sistemática. *Scire Salutis*. 2022;12(1):94-102. doi: <https://doi.org/10.6008/CBPC2236-9600.2022.001.0011>.
40. Iupac-Iub Joint Commission on Biochemical Nomenclature. Nomenclature of Vitamin D. Recommendations 1981. *Eur J Biochem*. 1982;124:223-227. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00231180>.
41. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol*. 2014;21(3):319-329. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2013.12.016>.
42. Cornacini MC, Mosca LN, Claudio CC, Futino AS. Níveis séricos de vitamina D 3 em mulheres com diabetes mellitus tipo 2. *J Health Sci Inst*. 2015;33(1):69-72.
43. Santana SS, Silva IAPS, Santos GA, Almeida ALP de, Andrade RS de. Association of serum vitamin D3 levels and oral diseases - Systematic Review. *Research, Society and Development*. 2021;10(15):e481101523019. doi: <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i15.23019>.
44. López Villaverde V, Hato Castro MT. Implicaciones de la vitamina D3 en la reproducción humana. *Rev. iberoam. fertil. reprod. hum*. 2016;33(3):09-32.
45. Coronato Solari S, Laguens Calabrese G, Di Girolamo Massimi VT. Action of vitamin D3 on the immune system. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2005;21(2):1-10.
46. Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J Investig Med*. 2011;59(6):881-886. doi: [10.231/JIM.0b013e31821b8755](https://doi.org/10.231/JIM.0b013e31821b8755).
47. Bioti TY, Navarro DDA, Acosta CA. Vitamin D beyond calcium homeostasis. *Rev Cuba Endoc*. 2020;31(2):1-19.
48. Castro LCG de. O sistema endocrinológico vitamina D. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2011;55(8):566-575. doi: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302011000800010>.
49. Barral D, Barros AC, Correia de Araújo RP. Vitamina D: Uma abordagem molecular. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*. 2007;7(3):309-315.
50. Rodrigues CPF, Fonseca LFR da, Morais PB, Neumann KR da S. O papel da vitamina D

Benito LAO, Benito RC, Karnikowski MGO, Silva CR
no sistema imunológico e suas implicações na imunidade inata e adquirida. *Concilium*. 2020;20(2):1-23. doi: <https://doi.org/10.53660/CLM-X007>.

51. Cardoso FEL et al. Suplementação de vitamina D e seus análogos para tratamento de disfunção endotelial e doenças cardiovasculares. *Jornal Vascular Brasileiro*. 2020;19:e20190150. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/1677-5449.190150>.

52. Bitencourt F, Panca MIE, Ribeiro MGM, Arend GD. As consequências da deficiência de vitamina D materno- fetal. *Estácio Saúde*. 2021;10(02):1-8.

53. Oliveira DK, Orso B, Oshiro JY, Kreuz RL, Lehmann KR. Riscos da suplementação com doses excessivas de vitamina D: Sobredosis de Vitamina D - Aspectos éticos. *Medicina (Ribeirão Preto)*.2021;54(3):e-174463. doi: <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.rmrp.2021.174463>.

54. Quesada-Gomez JM, Bouillon R. Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamin D supplementation?. *Osteoporos Int*. 2018;29(8):1697-1711. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4520-y>

55. Cesareo R, Falchetti A, Attanasio R, Tabacco G, Naciu AM, Palermo A. Hypovitaminosis D: Is It Time to Consider the Use of Calcifediol? *Nutrients*. 2019; 11(5):1016. doi: 10.3390/nu11051016.

56. Sosa Henríquez M, Gómez de Tejada Romero MJ. Cholecalciferol or Calcifediol in the Management of Vitamin D Deficiency. *Nutrients*. 2020;12(6):1617. doi: [10.3390/nu12061617](https://doi.org/10.3390/nu12061617).

57. Nogue X, Ovejero D, Pineda-Moncusí M, Bouillon R, Arenas D, Pascual J, Ribes A, Guerri-Fernandez R, Villar-Garcia J, Rial A, Gimenez-Argente C, Cos ML, Rodriguez-Morera J, Campodarve I, Quesada-Gomez JM, Garcia-Giralt N. Calcifediol treatment and COVID-19-Related outcomes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021;106(10):e4017-e4027. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab405>

58. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, Alcalá Díaz JF, López Miranda J, Bouillon R, Quesada Gomez JM. "Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study". *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2020;203:105751. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105751>.

59. Anis KH, Pober D, Rosas SE. Vitamin D Analogues and Coronary Calcification in CKD Stages 3 and 4: A Randomized Controlled Trial of Calcitriol Versus Paricalcitol. *Kidney Medicine*. 2020;2(4):450-458. doi: <https://doi.org/10.1016/j.xkme.2020.05.009>

60. Abboud M, Rybchyn MS, Ning YJ, Brennan-Speranza TC, Girgis CM, Gunton JE, Fraser DR, Mason RS. 1,25-Dihydroxycholecalciferol (calcitriol) modifies uptake and release of 25-hydroxycholecalciferol in skeletal muscle cells in culture. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*.2018;177:109-115. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.10.018>.

61. McGlorthan L, Paucarmayta A, Casablanca Y. *et al*. Progesterone induces apoptosis by activation of caspase-8 and calcitriol via activation of caspase-9 pathways in ovarian and endometrial cancer cells in vitro. *Apoptosis*. 2021; 26(3-4):184-194. doi: <https://doi.org/10.1007/s10495-021-01657-1>

62. De Deuxchaisnes C N, Devogelaer JP, De Nayer P. Comparison of 1,25 (OH)₂D₃ levels after the administration of calcitriol and alfalcidol". *Vitamin D*. 2019; 314-315. doi: <https://doi.org/10.1515/9783110850345-095>.

63. Vieth R. Vitamin D supplementation: cholecalciferol, calcifediol, and calcitriol. *Eur J Clin*

Benito LAO, Benito RC, Karnikowski MGO, Silva CR
Nutr.2020;74(11):1493-1497. doi: [10.1038/s41430-020-0697-1](https://doi.org/10.1038/s41430-020-0697-1).

64. Segovia-Mendoza M, García-Quiroz J, Díaz L, García-Becerra R. Combinations of Calcitriol with Anticancer Treatments for Breast Cancer: An Update. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(23):12741. doi: [10.3390/ijms222312741](https://doi.org/10.3390/ijms222312741).

65. Al-Attar A, Abid M, Dziedzic A, Al-Khatieb MM, Seppala M, Cobourne MT, Abed H. The impact of calcitriol on orthodontic tooth movement: A cumulative systematic review and meta-analysis. *Applied Sciences*. 2021;11(19):8882. doi: <https://doi.org/10.3390/app11198882>.

66. Oristrell J, Oliva JC, Subirana I, Casado E, Domínguez D, Toloba A, Aguilera P, Esplugues J, Fafián P, Grau M. Association of Calcitriol Supplementation with Reduced COVID-19 Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease: A Population-Based Study. *Biomedicines*. 2021;9(5):509. doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9050509>

67. World Health Organization. WHO antenatal care recommendations for a positive pregnancy experience Nutritional interventions update: Vitamin D supplements during pregnancy. Geneva: World Health Organization; 2020.48p.

68. Angeline ME, Gee AO, Shindle M, Warren RE, Rodeo SA. The effects of vitamin D deficiency in athletes. *Am J Sports Med*.41(2):461-464. doi: <https://doi.org/10.1177/0363546513475787>.

69. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, De Henauw S, Moreno L, Damsgaard CT, Michaelsen KF, Mølgaard C, Jorde R, Grimnes G, Moschonis G, Mavrogianni C, Manios Y, Thamm M, Mensink GBM, Rabenberg M, Busch MA, Cox L, Meadows S, Goldberg G, Prentice A, Dekker JM, Nijpels G, Pilz S, Swart KM, van Schoor NM, Lips P, Eiriksdottir G, Gudnason V, Cotch MF, Koskinen S, Lamberg-Allardt C, Durazo-Arvizu RA, Sempos CT, Kiely M. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2016;103(4):1033-1044. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.120873>.

70. Maeda SS, Borba VZC, Camargo MBR, Silva DMW, Borges JLC, Bandeira F, Lazaretti-Castro M. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2014;58(5):411-433. doi: <https://doi.org/10.1590/0004-2730000003388>.

71. Nogueira-de-Almeida CA, Pimentel C, Fonseca EB da. Além da nutrição: O impacto da nutrição materna na saúde das futuras gerações. São Paulo: Luiz Martins. 2019.180p.

72. Mello RGB de, Schneider RH, Collares FM, Dalacorte RR. Vitamina D e prevenção de quedas em idosos: uma revisão sistemática. *Scientia Medica (Porto Alegre)*. 2010;20(2):200-206.

73. Zalli M, Fernandes M, Benghi RAC, Sparrenberger F, Machado JNP. Geriatria para clínicos: Medicina aplicada à terceira idade. LITI, Blumenau. Rio de Janeiro: Revinter. 2012. 763p.

74. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(1): 50-60. doi: [10.4065/mcp.2010.0567](https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0567).

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