

**Vitamina D - Aspectos Fisiológicos, Nutricionais, Imunológicos, Genéticos.
Ações em doenças autoimunes, tumorais, infecciosas.
Funções musculoesqueléticas e cognitivas**

*Vitamin D - Physiological, Nutritional, Immunological, Genetic aspects.
Actions in autoimmune, tumor, and infectious diseases.
Musculoskeletal and cognitive functions*

Regina Maria Innocencio Ruscalleda¹

Ruscalleda, RMI. Vitamina D - Aspectos Fisiológicos, Nutricionais, Imunológicos, Genéticos. Ações em doenças autoimunes, tumorais, infecciosas. Funções musculoesqueléticas e cognitivas / *Vitamin D - Physiological, Nutritional, Immunological, Genetic aspects. Actions in autoimmune, tumor, and infectious diseases. Musculoskeletal and cognitive functions.* Rev Med (São Paulo). 2023 maio-jun;102(3):e-210547.

RESUMO: Vitamina D representa de fato, um hormônio esteroide lipossolúvel com funções endócrinas, parácrinas e autócrinas. Este artigo buscou realizar revisão de aspectos fisiológicos, ambientais, nutricionais e genéticos relacionados a esta vitamina, classificação dos níveis séricos da forma circulante representativa do status, bem locais de armazenamento em tecidos. Sugestões são apresentadas, de acordo com literatura consultada, quanto a hábitos alimentares, exposição solar adequada, suplementação oral e/ou necessidade de doses de manutenção, riscos de toxicidade. Funções imunológicas, imunomoduladoras, participação a nível celular e tecidual em doenças autoimunes, tumorais, infecto-contagiosas, com ênfase ao SARS-CoV-2 também foram abordadas. Entre as inúmeras ações da vitamina D, houve destaque à participação no metabolismo musculoesquelético, ocorrência de quedas, particularmente entre os idosos, sistema nervoso central, com ênfase à cognição, demência, doença de Alzheimer. Aspectos consensuais ou controversos também foram abordados, bem como sugestões de novos estudos a nível mundial para esclarecimento de resultados questionáveis.

PALAVRAS-CHAVE: Vitamina D; COVID-19; Nutrição.

ABSTRACT: Vitamin D represents, in fact, a fat-soluble steroid hormone with endocrine, paracrine and autocrine functions. This article aimed to review physiological, environmental, nutritional and genetic aspects related to this vitamin, classification the serum levels of the circulating form representative of the status, as well as its storage sites in tissues. Suggestions are promoted, according to the literature consulted, regarding eating habits, adequate sun exposure, oral supplementation and/or need for maintenance doses, risks of toxicity. Immunological, immunomodulatory functions, participation at the cellular and tissue levels in autoimmune, tumor, infectious and contagious diseases, with emphasis on SARS-CoV-2, were also discussed. There was a highlight, among the numerous actions of this vitamin, on its participation in musculoskeletal metabolism, occurrence of falls, particularly among the elderly, central nervous system, mainly on cognition, dementia, Alzheimer's disease. Consensual or controversial aspects were also commented, as well as suggestions for new studies worldwide to clarify questionable results.

KEYWORDS: Vitamin D; COVID-19; Nutrition.

1. Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas. Departamento de Clínica Médica. <https://orcid.org/0000-0002-7480-4816>

Endereço para correspondência: E-mail: reginain@fcm.unicamp.br

Funções endócrinas, parácrinas e autócrinas

Do ponto de vista técnico, de acordo com Fraser, citado por Demer et al.¹, o termo “vitamina D” mostra-se inapropriado. Não representa o conceito exato de vitamina porque o corpo humano dispõe da capacidade de sintetizar o colecalciferol (D_3), exceto em casos raros de ausência de exposição cutânea à radiação solar ultravioleta (UV). Desta forma, o mais adequado seria considerá-la um hormônio esteroide. A Comissão da União Internacional de Química Pura e Aplicada sobre a Nomenclatura de Química Biológica define a vitamina D_3 como um esteroide ou secosteroide. Diferentes hormônios esteroides são considerados como “vitamina D”, com níveis variáveis de atividade: o precursor endógeno, colecalciferol (D_3), presente também em diversos alimentos de origem animal; calcidiol [$25(OH)D_3$]; calcitriol [$1,25(OH)2D_3$]; o ergocalciferol (D_2), presente em fungos, o qual possui dois metabólitos, monohidroxi e dihidroxi D_2 .

Portanto, a vitamina D constitui um hormônio esteroide lipossolúvel com funções endócrinas, parácrinas e autócrinas². A forma fisiologicamente ativa da vitamina D, calcitriol ou $1,25(OH)2D$, apresenta funções bem estabelecidas na manutenção da estrutura óssea normal^{2,3}.

Desta forma, as ações endócrinas do calcitriol manifestam-se principalmente na homeostase do cálcio sérico. A primordial destas consiste em controlar a calcemia, por meio da absorção intestinal deste íon e do fósforo, da mobilização do cálcio ósseo na presença do paratormônio (PTH), e do aumento da absorção renal de cálcio, regulando, assim, o metabolismo ósseo^{3,4,5}.

Os efeitos parácrinos e autócrinos da vitamina D dependem de transcrição genética, única para o tipo de célula que expressa os receptores nucleares de vitamina D. Esses efeitos potenciais incluem a inibição da proliferação celular, promoção da diferenciação celular e apoptose que, por sua vez, podem representar ações relevantes no câncer, na imunidade e em diversos sistemas e órgãos⁶.

Aspectos Fisiológicos, Ambientais, Nutricionais e Genéticos

Existem duas formas precursoras de vitamina D: o ergocalciferol ou vitamina D_2 e o colecalciferol ou vitamina D_3 . A vitamina D_2 é sintetizada por fungos, como cogumelos expostos à radiação UV. A segunda provém de duas fontes: a) ingestão de alimentos de origem animal, como peixes com alto teor de lipídeos, entre eles o salmão, a cavala e o atum, além de gema de ovo, leite e óleo de peixe e b) síntese cutânea em seres humanos, a partir do precursor 7-deidrocolesterol (7-DHC ou provitamina D), sob ação da radiação solar UV. Estes precursores, vitaminas D_2 e D_3 , são transportados via circulação sistêmica ao fígado, onde ocorre 25-hidroilação, originando $25(OH)D$ ou calcidiol⁷ e posteriormente aos rins, responsável pela 1-hidroilação,

resultando em $1,25(OH)2D$ ou calcitriol. Este representa a forma ativa da vitamina D, envolvida na homeostase do cálcio. Entretanto, o principal metabólito determinado no sangue e melhor indicador do status clínico consiste em $25(OH)D$, porque representa a forma circulante em maior quantidade e com meia vida aproximadamente de duas semanas⁵.

Há, portanto, duas fontes principais de vitamina D, a exógena, proveniente da dieta, e a endógena, da síntese cutânea. Na década de 1930, pesquisadores constataram que a exposição da pele à luz solar e aos raios UV artificiais estimulava a produção de vitamina D_3 a partir da conversão de um precursor, o 7-DHC⁵. Durante a exposição solar, os fótons UVB (ultravioleta B, 290-315 nm) penetram na epiderme e produzem uma fragmentação fotoquímica que resulta no pré-colecalciferol. Posteriormente, isomerização dependente da temperatura converte esse intermediário em vitamina D_3 ou colecalciferol⁸.

Cerca de 80% da vitamina D necessária ao organismo é produzida na pele após exposição à radiação UVB. Entretanto, se houver exposição prolongada à radiação, existe um mecanismo intrínseco de regulação desta síntese, que previne a superprodução e consequente intoxicação decorrente da vitamina D endógena⁵. Tendo em vista que a maior porcentagem das necessidades diárias de vitamina D pode ser obtida pela exposição solar, torna-se relevante fornecer orientações médicas consistentes aos indivíduos quanto ao horário, tempo de exposição ao sol, em função de idade, tipo de pele, áreas corpóreas expostas, latitude, estação do ano. Contraindicações à exposição solar, relacionadas a doenças, também devem seguir orientações médicas⁵.

A distribuição destas duas fontes de vitamina D varia amplamente entre indivíduos e regiões geográficas. Sabe-se que parte da radiação UV solar é absorvida pelas nuvens, ozona e poluição atmosférica e 60% da radiação UV efetiva ocorre entre 11:00 e 15:00 horas. Em países do hemisfério norte não há radiações UVB com comprimentos de onda adequados (280 a 310 nm) entre novembro e março, bem como nos demais meses do ano. Assim também, são escassas as fontes alimentares contendo vitamina D, entre elas, cereais enriquecidos, peixes, ovos⁵. Fatores sazonais também interferem nos níveis séricos de vitamina D, como mencionado por Maeda et al.⁹ em adultos jovens residentes em São Paulo, Brasil, além de atividade ocupacional, hábito de se expor ao sol, entre outros. Unger et al.¹⁰ constataram aumentos significativos dos níveis séricos após o verão, em média de 10 ng/mL, inversamente relacionados à idade. Ocorrência do sexo feminino e índice de massa corporal também se associaram inversa e linearmente aos níveis séricos de vitamina D. Embora esteja bem documentado que a síntese de vitamina D cutânea a partir da radiação UV solar mostra-se afetada pelo processo de envelhecimento, há marcante inconsciência dos serviços de Saúde Pública relacionados à nutrição. Assim, no Reino Unido, Pesquisas

Nacionais em Nutrição e Dietética revelaram que 97% das mulheres idosas não institucionalizadas e 99% das institucionalizadas apresentavam ingestão de vitamina D abaixo dos valores nutricionais recomendados. E ainda, constataram deficiência de vitamina D em acima de um terço das mulheres institucionalizadas, apresentando, inclusive, a maior prevalência de insuficiência neste grupo. Portanto, falta de exposição à luz solar, dietas escassas em leite ou vegetariana exclusiva, etnia não branca, residência urbana e condições econômicas menos favorecidas são fatores citados como contribuintes para níveis séricos reduzidos de vitamina D^{7,9,10,11}.

Desta forma, a ingestão inadequada de vitamina D constitui um problema de saúde global relacionado a doenças graves, envolvendo principalmente indivíduos com pigmentação de pele escura, pacientes afetados por desnutrição, portadores de síndromes de má absorção, obesidade e idosos. Alguns alimentos fortificados com vitamina D foram utilizados in vivo, mas ainda faltam estratégias de fortificação com alcance global¹². Desta forma, com a finalidade de avaliar diversas apresentações, Lavelli et al.¹², em artigo de revisão, coletaram informações sobre estratégias de formulação, estabilidade durante o processamento e armazenamento e bioacessibilidade in vitro de alimentos enriquecidos com vitamina D. Estes autores concluíram que a administração efetiva desta vitamina por meio de alimentos fortificados, dotados de formulação cuidadosa em nano e microestruturas a serem dispersas na matriz alimentar, representa uma estratégia promissora.

Assim também, Adebayo et al.¹³ analisaram as possíveis questões de segurança decorrentes da ingestão de vitamina D e/ou suplementação. O estudo incluiu dados de 20 ensaios randomizados controlados (ERC), 20 pesquisas nacionais sobre saúde, bem como estudos de coorte prospectivos (ECP), incluídos no projeto ODIN da União Europeia (“Soluções baseadas em alimentos para nutrição e saúde ideais de vitamina D por meio do ciclo de vida”). As consequências adversas avaliadas incluíram níveis séricos elevados de 25(OH)D (>125 nmol/L) e cálcio, assim como ingestões de vitamina D acima dos limites superiores toleráveis de acordo com a idade. Não houve relatos de efeitos adversos entre os ERC (n = 3353), com doses de vitamina D entre 5–175 g/dia. A prevalência de níveis elevados de 25(OH)D foi <10% quando foram administrados suplementos de vitamina D e <0,1% para alimentos fortificados. Cálcio sérico elevado foi observado entre <0,5% em ambos os tipos de administração. Nenhum participante dos estudos ERCs do projeto ODIN excedeu os limites superiores específicos para a idade. Em estudos observacionais (n=61.082), a prevalência de níveis elevados de 25(OH)D entre crianças/adolescentes, adultos e idosos foi <0,3%, sem evidências de efeitos adversos. Desta forma, os autores concluíram que altas concentrações de 25(OH)D (>125 nmol/L) foram raras nos ERCs e ECPs,

em populações europeias e efeitos adversos associados não foram observados. No entanto, o risco de níveis séricos elevados de 25(OH)D pode aumentar com altas doses de suplementação de vitamina D (acima de 70 µg/dia (2800 UI)). Além disso, o uso de suplementos de vitamina D em altas doses também aumenta o risco de exceder o limite superior definido pela Agência De Segurança Alimentar Europeia para vitamina D, a pedra de toque do índice de segurança em saúde pública.

O efeito de variações genéticas de enzimas participantes de vias metabólicas envolvidas na síntese e catabolismo da vitamina D sobre as concentrações séricas de 25 (OH) D é menos conhecido¹⁴.

Desta forma, a vitamina D₃, resultante de síntese cutânea a partir da radiação UVB sobre precursores, assim como D₂ e D₃ dietéticos ou suplementares absorvidos no trato intestinal, representam os substratos necessários às próximas etapas. Estes são convertidos em 25(OH)D por 25-hidroxilases (citocromo P450 (CYP) 2R1, 27A1 e 3A4) no fígado. Hidroxilação adicional de 25(OH)D, via α1-hidroxilase (CYP27B1) no rim ou a nível do tecido resulta em 1,25 (OH)2D. Esta representa a forma ativa da vitamina D, envolvida na homeostase do cálcio, atua na absorção intestinal, manutenção dos níveis sanguíneos deste elemento, assim como do fósforo, ambos relevantes no metabolismo ósseo. O catabolismo dos metabólitos da vitamina D ocorre via 24-hidroxilase (CYP24A1)¹⁵. A proteína de ligação à vitamina D, também denominada componente grupo específico, do inglês *Group-Specific Component* (GSC), representa a proteína de transporte dos metabólitos da vitamina D em circulação. Assim também, há receptores de vitamina D denominados VDR (*do inglês Vitamin D Receptor*), presentes na superfície de células, entre elas monócitos, linfócitos, e por meio da ligação a eles 1,25 (OH)2D desencadeia uma série de eventos que afetam as diferenciação e proliferação celulares, inflamação, sistemas imune⁵, endócrino, incluindo sistema renina angiotensina, resistência à insulina e metabolismo lipídico^{11,16}.

As variações genéticas em quaisquer dessas etapas apresentam o potencial de alterar as concentrações sanguíneas de 25(OH)D. Atualmente, o nível sérico total de 25(OH)D, principal metabólito circulante, é considerado o melhor indicador do status clínico de suprimento de vitamina D, incluindo síntese cutânea e ingestões nutricional ou na forma de suplementação oral^{7,14,17,18}.

Quanto às 25-hidroxilases, considera-se CYP2R1 a principal responsável pela síntese de 25(OH)D a partir de vitaminas D₃ e D₂. CYP27A1 representa enzima essencial na biossíntese de ácidos biliares e com menor participação na 25 hidroxilação de D₃. CYP3A4 constitui a mais abundante das CYP expressa no fígado e intestino, contribui para o metabolismo de cerca de 50% das drogas utilizadas, apresenta atividade sobre D₂ e indetectável sobre D₃. Entretanto, há drogas que afetam a expressão

do gene relacionado a esta enzima e podem modular a ativação de D_3 ¹⁹. Inúmeros fármacos atuam como indutores e outros como inibidores da atividade da CYP3A4, podendo ocasionar possíveis interações medicamentosas e interferência na ativação de D_3 ²⁰.

Classificação dos níveis séricos de 25(OH)D

O Instituto de Medicina nos Estados Unidos (do inglês Institute of Medicine (IOM/EUA)) propôs recentemente ≥ 50 nmol / L (20 ng / mL) como definição de nível sérico adequado de 25 (OH) D fundamentado apenas em requisitos para otimização do metabolismo ósseo, devido à falta de dados para apoiar as recomendações para prevenção de outros desfechos de doenças. No entanto, a Sociedade de Endocrinologia (SE/EUA) recomenda concentrações séricas de 25 (OH) D ≥ 75 nmol / L (30 ng / mL) como adequadas para maior garantia individual de mineralização óssea, menor risco de fraturas²¹ assim como alcançar benefícios mais amplos à saúde¹⁴.

Um estudo de coorte da população do norte da Europa com alta prevalência de deficiência de vitamina D, que colaborou para esta recomendação²¹, foi desenvolvido por Primel et al.²². Estes autores realizaram análise histomorfométrica de biópsias de crista ilíaca como abordagem mais direta para avaliação da mineralização óssea, além da determinação sérica do paratormônio (PTH). Examinaram 675 biópsias de crista ilíaca de indivíduos de ambos os sexos e excluíram todos que apresentassem sinais de doenças ósseas secundárias à autópsia. Parâmetros histomorfométricos estruturais, incluindo índice de osteoide, foram quantificados com a utilização do Osteomeasure System (Partiff e col, citado em²²) de acordo com os padrões da ASBMR (*do inglês*: American Society for Bone and Mineral Research) e os níveis séricos de 25(OH)D foram determinados em todos os participantes. Os resultados histológicos demonstraram que alteração da mineralização óssea, ou seja, um aumento patológico de osteoide, ocorreu em indivíduos com níveis séricos de 25(OH)D inferiores a 75 nmol/L. Os autores argumentaram que estes resultados, aliados à ingestão adequada de cálcio e de doses de suplementação de vitamina D, devem garantir níveis circulantes de 25 (OH) D acima deste limite mínimo (75 nmol/L ou 30 ng/mL) para manutenção da integridade óssea²².

Entretanto, não há consenso quanto aos valores de corte para a classificação dos níveis séricos de 25 (OH) D em adequado e inadequado. De acordo com SE/EUA, valores ≤ 50 nmol / L (≤ 20 ng/mL) são considerados deficientes, entre > 50 e < 75 nmol / L (> 20 e < 30 ng/mL) insuficientes e ≥ 75 nmol/L (≥ 30 ng / mL) como suficientes². Entretanto, IOM/EUA propõe como nível sérico adequado ≥ 50 nmol / L (20 ng/mL) para população em geral e ≥ 75 nmol / L (30 ng/mL) para populações de alto risco, em função de maiores benefícios em doenças osteometabólicas,

prevenção do hiperparatiroidismo secundário, diminuição do risco de quedas e melhora da densidade mineral óssea. Estas recomendações foram adotadas pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM)⁸.

Suplementação, manutenção e riscos de toxicidade

A vitamina D constitui uma substância lipossolúvel, absorvida juntamente com as gorduras, circula por meio do ciclo êntero-hepático, está presente na secreção biliar e é reabsorvida no intestino delgado. 25(OH) D_3 apresenta meia-vida de duas semanas a três meses, deposita-se principalmente no tecido adiposo e, em menor quantidade, no fígado. Provavelmente, esta fonte hepática de armazenamento está disponível para liberação de volta ao plasma, conforme indicado por um estudo de longo prazo em noruegueses (referências 10-15, mencionadas em¹).

De modo geral, quando os níveis de 25(OH)D apresentam-se abaixo dos recomendados, será necessário esquema de ataque para repor os estoques corporais. A suplementação mais utilizada atualmente consiste em doses de vitamina D de 50.000 UI semanais ou 7.000 UI ao dia, durante 6 a 8 semanas. Caso os níveis adequados de 25(OH) D não sejam obtidos, um novo ciclo será proposto^{2,8}.

Doses de suplementação para manutenção dos níveis recomendados com frequência devem ser instituídas em função da faixa etária e condições associadas. Entre os adultos, as doses diárias de manutenção variam entre 400 e 2.000 UI, de acordo com grau de exposição solar e da coloração da pele. Entre os idosos, as doses recomendadas variam de 1.000 a 2.000 UI ao dia ou 7.000 a 14.000 UI semanais. Indivíduos obesos, em uso de medicamentos que acelerem o catabolismo da 25(OH)D (anticonvulsivantes, glicocorticoides, prescritos para o tratamento da síndrome de imunodeficiência adquirida) ou portadores de síndrome de má-absorção⁸ podem necessitar doses duas a três vezes superiores às usuais (referências 3, 42-43, citados por²).

Quanto à obesidade, há evidências que adultos portadores de índice de massa corporal (IMC) > 30 kg/m² apresentam alto risco de deficiência de vitamina D porque a gordura corporal sequestra a vitamina lipossolúvel. Adultos obesos e não obesos expostos à luz solar simulada ou submetidos à reposição oral de 50.000 UI de vitamina D_2 , apresentaram aumento dos níveis sanguíneos de 25(OH) D não superiores a 50% em comparação com adultos não obesos².

Assim também, o estudo de coorte denominado VITAL (*do inglês*-Vitamin D and Omega-3 Trial)²³, não relatou benefícios nos desfechos primários quanto ao câncer ou eventos de doenças cardiovasculares relevantes. Entretanto, quando Tobias et al.²⁴ analisaram o subconjunto composto por 2.742 participantes, antes da randomização, os níveis séricos totais de 25-OHD mostraram-se gradualmente menores em portadores de IMC mais elevados: baixo peso (IMC $< 18,5$)- $32,3 \pm 0,7$ ng/mL; peso

normal (IMC 18,5-24,9)- 32,3±0,1 ng/mL; sobrepeso (IMC 25,0-29,9)- 30,5±0,1 ng/mL; obesidade classe I (IMC-30,0-34,9)-29,0±0,2 ng/mL e obesidade classe II (IMC ≥35,0)- 28,0± 0,2 ng/mL; $p < 0,001$, tendência linear). Da mesma forma, os níveis basais dos biomarcadores de 25-OHD₃, FVD (*do inglês* Free Vitamina D), BioD (*do inglês* Bioavailable 25-OHD), VDBP (*do inglês* Vitamin D-Binding Protein), albumina e cálcio mostraram-se inversamente proporcionais ao IMC e o nível de PTH, diretamente proporcional ($p < 0,001$, tendência linear).

Assim também, estes autores²⁴ observaram que a randomização para suplementação de vitamina D associou-se a um aumento nos níveis totais dos biomarcadores de vitamina D: 25-OHD, 25-OHD₃, FVD e BioD em comparação com placebo em 2 anos consecutivos. Houve incrementos significativos nos níveis séricos de 25-OHD (11,9 ng/mL) entre aqueles randomizados, em comparação com discreta modificação no grupo placebo (-0,7 ng/mL). Quando estratificados pelo nível de IMC, entretanto, a magnitude do aumento foi menor entre aqueles com IMC basal mais elevado ($p < 0,001$). Desta forma, a média dos incrementos no nível total de 25-OHD no grupo com suplementação versus placebo atingiu 13,5 ng/mL entre participantes com IMC < 25,0 kg/m² versus 10,0 ng/mL entre aqueles com IMC ≥ 35,0 kg/m².

Constataram também que indivíduos portadores de valores mais elevados de IMC e níveis inadequados de vitamina D na linha de base, não foram capazes de atingir níveis suficientes como alcançaram aqueles com IMC normal.

Entre as principais teorias sobre por que o IMC mais elevado estaria associado a níveis séricos reduzidos de vitamina D e menor resposta à suplementação constitui aquela que, por tratar-se de vitamina lipossolúvel, o aumento da adiposidade e da capacidade de armazenamento de lipídeos em indivíduos com IMC elevado resulta em maior remoção de vitamina circulante. Outras teorias sugerem que a disfunção hepática induzida pela obesidade possa contribuir para o comprometimento do metabolismo da vitamina D²⁴.

Há evidências que ocorra disfunção da CYP2R1 em modelos animais portadores de obesidade e diabetes mellitus. Entre elas, Elkhwanky et al. (citados por Tobias et al.²⁴), demonstraram em humanos que a perda de peso induzida cirurgicamente propiciou o aumento da atividade do CYP2R1 no tecido adiposo.

Desta forma, Tobias et al.²⁴ concluíram que quando houver maior clareza sobre qual o mecanismo responsável por estes resultados, faria sentido considerar quais doses de suplementação seriam necessárias para atingir níveis séricos de vitamina D almejados entre indivíduos obesos.

Assim também, Bachmann²⁵, em editorial sobre suplementação de vitamina D em indivíduos com sobrepeso ou obesidade, comentou os resultados relevantes de Tobias et al.²⁴. Acrescentou, inclusive, a necessidade de mais

estudos para determinar a dose ideal ou o nível circulante adequado de vitamina D em indivíduos com obesidade para obtenção de resultados não relacionados ao metabolismo ósseo.

Quer a suplementação inicial, quer a posterior, para manutenção dos níveis adequados de vitamina D, podem ser realizados com vitamina D₃ (colecalfiferol) ou D₂ (ergocalciferol). A primeira apresenta algumas vantagens em relação à segunda, porque faz parte da maioria das formulações e de estudos clínicos, possibilita posologias mais versáteis, promove elevações mais efetivas e pode ser determinada por todos os métodos laboratoriais disponíveis⁸.

O uso excessivo de suplementos hormonais de vitamina D ocasiona riscos significativos que são descritos há décadas, tradicionalmente resultantes de hipercalcemia e em geral ocorrem com concentrações plasmáticas de 25(OH)D₃ > 150 ng/ml (> 375 nmol/L). Desta forma, as manifestações clínicas tradicionais associadas à toxicidade por vitamina D são decorrentes da hipercalcemia, incluem sintomas gerais (fadiga, fraqueza), neurológicos (alteração estado mental, irritabilidade, coma), gastrointestinais (náuseas, vômitos, constipação), endócrinos (poliúria, polidipsia). Além disso, podem estar presentes lesão renal e formação de cálculos renais. Desta forma, estudos que avaliam a segurança de vários regimes de dosagem normalmente incluem determinações de cálcio sérico e urinário para monitorar a garantia das doses administradas. (Hollis et al.; Hollis e Wagner citados por¹).

De acordo com a literatura disponível, a toxicidade por vitamina D é um evento raro resultante de ingestão inadvertida, entre elas, imprecisão na manipulação²⁶, ou intencional, de quantidades excessivamente elevadas de vitamina D. Embora não seja conhecido o limite superior (LS) sérico seguro de 25(OH)D para evitar a hipercalcemia, a maioria dos estudos em crianças e adultos sugere que estes precisam estar acima de 150 ng/ml antes que haja qualquer preocupação. Portanto, LS de 100 ng/ml permite margem de segurança na redução do risco de hipercalcemia. Embora nenhum estudo de longo prazo tenha examinado as consequências dessas doses elevadas de vitamina D nos níveis séricos de cálcio, não há casos relatados de intoxicação por vitamina D na literatura que sugeriram que a ingestão diária de até 4.000 UI de vitamina D ocasione hipercalcemia. Em adultos saudáveis, cinco meses de ingestão diária de 10.000 UI de vitamina D não desencadearam hipercalcemia ou aumento da excreção urinária de cálcio, que representa um indicador mais sensível para potencial intoxicação por vitamina D. Portanto, considera-se razoável LS de 10.000 UI de vitamina D ao dia para adultos (referência 127 citada por²). Pacientes com distúrbios crônicos formadores de granulomas, incluindo sarcoidose ou tuberculose, infecções fúngicas crônicas, e alguns tipos de linfoma, apresentam macrófagos ativados que produzem 1,25(OH)2D de

forma desregulada. Esses pacientes desenvolvem aumento na eficiência da absorção intestinal e da mobilização de cálcio ósseo que pode desencadear hipercalcúria e hipercalcemia. Desta forma, níveis de 25(OH)D, cálcio sérico e urinário devem ser cuidadosamente monitorados nestes pacientes^{1,2,8}.

Funções imunológicas e imunomoduladoras

A vitamina D regula as respostas imunológicas inata e adaptativa. Exerce também ações sobre o controle da auto-imunidade induzida principalmente pelas células T, em particular aquelas denominadas Th1. Os agonistas dos receptores para vitamina D inibem preferencialmente a diferenciação de células dendríticas, células T inflamatórias e pró-patogênicas, tais como as células Th1 e Th17, favorecendo um desvio para a via Th2 e desta forma propiciando a ocorrência de um perfil de maior tolerância imunológica (Mattner et al. mencionados por²⁷).

Além da função imunomoduladora, a vitamina D parece suprimir a produção de citocinas inflamatórias, especialmente a interleucina (IL) 6 (IL-6) pelos monócitos, desencadeadoras da síndrome de resposta inflamatória sistêmica (Almerighi et al. citados por²⁷).

Além de suas funções endócrinas, a vitamina D pode atuar de forma parácrina ou autócrina. Algumas das ações não clássicas mais recentemente reconhecidas da vitamina D incluem efeitos sobre a proliferação e diferenciação celular, bem como efeitos imunológicos, resultando na capacidade de manter a tolerância e promover a imunidade protetora. Como células apresentadoras de antígenos (macrófagos e células dendríticas), células T e células B têm o maquinário necessário para sintetizar e responder à 1,25(OH)2D, esta pode atuar de maneira parácrina ou autócrina em um ambiente imunológico. Além disso, os níveis locais de 1,25(OH)2D podem diferir dos níveis circulantes sistêmicos, pois a regulação local das enzimas sintetizadoras e inativadoras desta difere dos controles presentes nos rins. A enzima 1- α -hidroxilase extrarrenal nos macrófagos difere da hidroxilase renal por não ser regulada pelo paratormônio (PTH), e sim pelos níveis circulantes de 25(OH)D ou por citocinas como interferon gama (IFN γ), IL-1, fator de necrose tumoral alfa (FNT α) (Wu et al., van Etten et al., citados por²⁷). Além disso, a enzima 24-hidroxilase macrófágica representa uma variante de "splicing" não funcional, portanto não há feedback negativo da produção local de 1,25 (OH)2 D por ela mesma²⁷. O termo inglês "splicing", que ocorre no núcleo celular, consiste na remoção precisa de íntrons e união correta dos exons imediatamente após a transcrição do RNA.

A vitamina D parece interagir com o sistema imunológico através de sua ação sobre a regulação e a diferenciação de células como linfócitos, macrófagos e células natural killer, além de interferir na produção de citocinas in vivo e in vitro. Entre os efeitos

imunomoduladores demonstrados destacam-se: diminuição da produção de IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IFN γ , FNT α , inibição da expressão de IL-6 e inibição da secreção e produção de autoanticorpos pelos linfócitos B (Almerighi et al., mencionados por²⁷).

Ações em doenças autoimunes, tumorais, infecto-contagiosas

Em função dos inúmeros locais em que os receptores de vitamina D podem ser encontrados, sua deficiência também está associada a doenças autoimunes, como diabetes melito tipo 1, esclerose múltipla, doença inflamatória intestinal, lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide, além de associação com cânceres e hipertensão arterial sistêmica⁵.

O estudo de coorte VITAL²³ representa um dos ensaios clínicos que buscaram esclarecer, entre outros aspectos, a associação entre vitamina D e ocorrência de doenças autoimunes. Os autores demonstraram que indivíduos com IMC < 25,0 kg/m² apresentaram benefícios significativos da suplementação de colecalciferol (2.000 UI/dia) em relação ao grupo controle quanto à ocorrência de doença autoimune (22%). Contudo nenhuma proteção foi constatada entre participantes portadores de obesidade (IMC-25,0-29,9) ou sobrepeso (IMC \geq 35,0) (Hahn et al., citados por²⁴).

As funções não endócrinas da vitamina D somente apresentam-se afetadas em estados de extrema deficiência dessa vitamina. Alterações na expressão gênica do VDR, da 25-hidroxilase da vitamina D e do calcitriol mostraram-se associadas à inibição da carcinogênese⁵. Assim também, 1,25(OH)2D apresenta ações hormonais e parácrinas descritas em vários tumores: carcinoma de mama, melanoma, alguns tipos de leucemias, carcinoma de próstata e de intestino^{5,28}.

Inúmeros ensaios clínicos buscaram esclarecer a associação entre vitamina D, incidência e mortalidade por câncer. Entre eles, pode ser mencionado o estudo de coorte VITAL, que avaliou a suplementação diária de colecalciferol (2.000 UI) e/ou ácidos graxos ômega-3 (1 g) versus placebo para prevenção primária de câncer e doenças cardiovasculares²³. Este ensaio realizado nos estados Unidos incluiu 25871 participantes, com idade acima de 50 anos (sexo masculino) e 55 anos (sexo feminino), tempo de seguimento de 5,2 anos. Os autores analisaram desfechos primários (câncer invasivo de qualquer tipo) e eventos cardiovasculares relevantes (associação de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral ou óbito por causas cardiovasculares). Os desfechos secundários incluíram cânceres específicos, óbito por câncer e eventos cardiovasculares adicionais. Os autores concluíram que a suplementação com vitamina D não resultou em menor incidência de câncer invasivo ou eventos cardiovasculares em comparação com o grupo placebo.

Entretanto análises secundárias pré-especificadas demonstraram que indivíduos com IMC < 25,0 kg/m² apresentaram benefícios significativos da suplementação em relação ao grupo controle quanto às menores incidências de câncer (24%)²³ e mortalidade por câncer (42%) (Chandler et al., citados por²⁴). Entretanto nenhum proveito correspondente foi observado entre indivíduos com sobrepeso ou obesidade^{23,24}.

Ensaio também têm demonstrado a presença de hipermetilação e subexpressão do promotor do receptor de vitamina D₃ (VDR) em carcinomas adrenocorticais de pacientes adultos (Latronico et al., mencionados por²⁹). Assim também, tumores adrenocorticais pediátricos (TACp) exibem origens genômicas complexas, faltam marcadores prognósticos relevantes e opções terapêuticas específicas. Desta forma, Bueno et al.²⁹ avaliaram a expressão de VDR e status de metilação em portadores de TACp. Estudaram o significado clínico e prognóstico em modelo de estudo transversal retrospectivo que incluiu pacientes pediátricos com TAC de duas instituições terciárias de referência. Avaliaram características clínico-patológicas, VDR, mRNA, (qPCR), expressão de proteínas (imuno-histoquímica) e metilação ampla de VDR de amostras de TAC de 108 pacientes pediátricos. Tecidos de adrenais normais de quatorze participantes pediátricos, 32 fetos e pós-natais foram utilizados como controles. Ao contrário das adrenais normais pré e pós-natais, a maioria dos portadores de TACp não demonstrou expressão nuclear de VDR e apresentou níveis reduzidos de mRNA, especialmente os carcinomas. A análise dos dados de metilação do VDR revelou que tumores com elevada metilação apresentaram níveis mais reduzidos de mRNA e os respectivos os pacientes foram portadores de doença avançada, bem como sobrevidas livre de doença e global reduzidas.

Os autores²⁹ concluíram que VDR apresentou função relevante no desenvolvimento adrenocortical normal e na homeostase, a qual tornou-se prejudicada durante tumorigênese. Desta forma, a hipermetilação e a subexpressão do VDR podem representar biomarcadores preditivos e prognósticos de TACp.

Bueno et al.³⁰ demonstraram, em outro ensaio, que a hipermetilação do DNA em portadores de TACp representou fator de prognóstico reservado. Foram constatados dois padrões de metilação, TACp-1 observado em crianças com maior idade ao diagnóstico, mais propensos a serem portadores de carcinomas e doença não localizada, avançada, recorrente ou metastática. Assim também, esse padrão associou-se a taxa de risco superior de progressão da doença e óbito em comparação aos fatores prognósticos considerados atualmente. Os autores concluíram que o perfil de metilação tumoral representa um biomarcador prognóstico relevante e independente para TACp.

Quanto às aplicações terapêuticas do calcitriol destaca-se o ensaio realizado por Bueno et al.³¹. Estes autores

realizaram estudos in vitro e in vivo quanto à participação do calcitriol e respectivo análogo sintético seocalcitol no desenvolvimento de carcinomas adrenocorticais (CAC). Estes tumores ocorrem com maior frequência em crianças na primeira e em adultos na quarta década de vida. Nos Estados Unidos da América (EUA), a incidência anual estimada aproxima-se de 0,2 a 0,3 casos por milhão (Bernstein e Gurney, citados em³¹). Apresenta-se, contudo, particularmente elevada no sudeste e sul do Brasil, cerca de 10 a 15 vezes superior à observada nos EUA. Embora não esteja identificada a causa dessa taxa mais elevada, fatores genéticos predisponentes mostram-se implicados na maioria dos casos, como as mutações germinativas TP53 em pacientes do Brasil ou dos EUA³².

A ressecção cirúrgica representa único tratamento curativo diante da doença localizada. Entretanto, quando esta apresenta-se avançada ou metastática, as terapias adjuvantes sistêmicas disponíveis resultam em melhora limitada de sobrevida. Desta forma, há empenho no desenvolvimento de novas opções terapêuticas específicas a serem disponibilizadas a estes pacientes³¹.

Bueno et al.²⁹ identificaram um mecanismo celular associado à formação de tumores adrenocorticais pediátricos. Posteriormente, realizaram estudos³¹ em cultura de células H295R CAC e em ratos que receberam xenoinxertos H295R. No estudo in vitro as células foram tratadas com calcitriol, seocalcitol ou veículo (controles), em seguida submetidas a análises de proliferação celular, expressão, metilação, ativação de VDR e efeitos desta na via de sinalização Wnt/B-catenina (*do inglês* Wntless-related integration site). No estudo in vivo, os ratos foram tratados com seocalcitol cinco vezes por semana, durante cinco semanas ou veículo. Os autores demonstraram in vitro que calcitriol e seocalcitol danificaram a sinalização Wnt/B-catenina, restauraram a ativação do gene que codifica o receptor da vitamina D (VDR), resultando em efeitos antiproliferativos nesse tipo de carcinoma. Esta resposta foi possível em função da restauração desta via existente em células saudáveis, porém inativa em células tumorais. Por outro lado, in vivo, o seocalcitol restringiu o crescimento de xenoinxertos H295R e reduziu a secreção autônoma de esteroides tumorais e não ocasionou efeitos colaterais associados à hipercalcemia.

Bueno et al.³¹ concluíram neste estudo que células H295R apresentaram hipermetilação do VDR, a qual poderia ser responsável pela subexpressão e inativação da sinalização em condições basais. A sinalização VDR promoveu efeitos antiproliferativos in vitro e in vivo, sugerindo que pode representar um potencial alvo terapêutico e ferramenta valiosa para o tratamento clínico de pacientes portadores de CAC.

Há evidências que a vitamina D atue na indução de defesa mais adequada contra agentes bacterianos e virais, por meio da estimulação de peptídeos antimicrobianos, como β2-defensina, que atua contra o *Mycobacterium*

tuberculosis, promovendo a produção de catelicidina, que diminui a replicação viral (Hewison citado por⁸).^{33,34}. Além destas ações, aumenta a secreção de substâncias antimicrobianas como a H_2O_2 e da enzima lisossomal denominada fosfatase ácida³³.

Inúmeros ensaios clínicos têm buscado analisar as associações entre níveis séricos de vitamina D e evolução clínica de pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI) e entre eles, alguns são relatados abaixo:

Hu et al.³⁵ demonstram que concentrações séricas reduzidas de vitamina D em pacientes à admissão em UTI associaram-se a maior intensidade de disfunção orgânica.

Assim também, indivíduos em sepse grave e choque séptico apresentaram concentrações de vitamina D inferiores quando comparados aos sépticos sem disfunção orgânica³⁶.

Mckinney et al.³⁷ realizaram estudo em pacientes graves e constataram que o risco de óbito apresentou-se 1,81 vezes maior na população com concentrações de vitamina D <20ng/mL.

Higgins et al.³⁸ constataram que deficiência de vitamina D também se associou a maiores períodos de internação e tendência a contrair infecções em UTI.

Desta forma, a vitamina D também pode representar um marcador de gravidade em pacientes portadores de estados clínicos críticos. No entanto, a literatura relata vários mecanismos fisiológicos dependentes da vitamina D, sugerindo que esta deficiência esteja envolvida na patogênese da disfunção de órgãos e em pacientes graves, talvez mediada por efeitos na imunidade e no sistema cardiovascular³⁹.

Vitamina D e coronavírus

O novo coronavírus, SARS-CoV-2 (*do inglês* Severe Acute Respiratory Syndrome-Corona Virus 2), foi identificado em dezembro de 2019, quando os primeiros pacientes acometidos foram publicamente divulgados, em Wuhan, Província de Hubei, China.

A doença correspondente denomina-se COVID-19 (*do inglês* Corona Virus Disease) de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), que declarou SARS-CoV-2 como pandemia global em 11 de fevereiro de 2020⁴⁰.

Caracteriza-se por desencadear síndrome respiratória que pode evoluir para pneumonia intersticial grave e síndrome do desconforto respiratório agudo. O agente causador SARS-CoV-2 é transmitido principalmente entre indivíduos por contato, gotículas respiratórias, aerossóis e dissemina-se rapidamente⁴⁰.

O mecanismo da infecção por SARS-CoV-2 envolve a ligação da proteína spike SARS-CoV-2 à enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) nas células epiteliais pulmonares do hospedeiro para adentrar à célula e desencadear a infecção. Entretanto os níveis de expressão

de ACE2 são elevados em inúmeros órgãos, como intestino, coração, rins, os quais propiciam o envolvimento sistêmico desta doença⁴⁰.

No entanto, na infecção por SARS-CoV-2, foi demonstrada regulação negativa de ACE2, que ocasiona subsequente tempestade de citocinas pró-inflamatórias e, portanto, COVID-19 grave. O calcitriol, contudo, ocasiona expressão aumentada de ACE2³³, atua como regulador essencial do eixo ACE2/Angiotensina por suprimir a atividade da renina. A vitamina D também exerce ações sobre o sistema imunológico, entre elas, modulação das respostas imunes inata e adaptativa do organismo a agentes agressores, como bactérias, vírus. Na COVID-19 há manifestações em diversos tecidos e órgãos, quer decorrentes da agressividade viral, quer da liberação de citocinas pró-inflamatórias. Há evidências que a vitamina D module a resposta dos macrófagos, inibindo a liberação de citocinas e quimiocinas inflamatórias³³.

Desta forma, na infecção por SARS-CoV-2 e presença de níveis adequados de vitamina D, há predomínio da liberação de citocinas anti-inflamatórias, supressão da atividade da renina, entre outras funções moduladoras da resposta imune. Estas ações do calcitriol contribuem, portanto, para a redução da tempestade de citocinas e evolução para formas clínicas de COVID-19 de menor gravidade⁴⁰.

Pesquisadores em inúmeros países, a partir do início da pandemia, buscaram analisar os fatores de risco, como estado nutricional, níveis séricos de vitamina D em função de idade, latitude, etnia, sexo, comorbidades, entre outros, associados à morbimortalidade por Covid-19.^{41,42,43,44}

Desta forma, Ilie e col.³³ aventaram a hipótese de possível associação entre os níveis médios de vitamina D em 20 países europeus e morbimortalidade causadas por COVID-19. Foram incluídos no estudo 27868 indivíduos acometidos e 1608 óbitos. Estes autores constataram correlações negativas entre os níveis médios de vitamina D (56 nmol/L) em cada país, o número de casos acometidos por COVID-19/por milhão de habitantes (média 295,95) e mortalidade/por milhão de habitantes (média 5,96). Os níveis de vitamina D apresentaram-se muito reduzidos na população em envelhecimento, especialmente na Espanha, Itália e Suíça. Esta representou, também, o grupo mais vulnerável em relação ao COVID-19.

Quanto aos mecanismos prováveis, os autores comentaram que o calcitriol possa desempenhar ações moduladoras da reação do organismo à infecção por SARS-CoV-2. Entre elas, a liberação de citocinas e quimiocinas inflamatórias pelos macrófagos, responsáveis pela tempestade de citocinas, seria atenuada^{33,34}.

Os autores³³ concluíram sugerindo a realização de estudos específicos sobre os níveis de vitamina D em pacientes com COVID-19 e diferentes níveis de gravidade da doença.

Maghbooli et al.⁴¹ realizaram estudo transversal

com a base de dados do hospital Sina, em Teerã, Irã, com 235 pacientes infectados com COVID-19, idade acima de 18 anos. Entre eles, 74% apresentaram infecção grave por COVID-19 e 32,8% níveis séricos de vitamina D suficiente. Após o ajuste dos níveis de 25(OH)D, houve associação significativa entre a suficiência de vitamina D, reduções da gravidade clínica, dos níveis séricos de proteína C reativa (PCR) e um aumento na porcentagem de linfócitos. Somente 9,7% dos pacientes com idade acima de 40 anos que apresentaram concentrações de vitamina D suficientes sucumbiram à infecção, em comparação com 20% daqueles que apresentaram nível circulante de 25(OH)D <30 ng/ml. A redução significativa da PCR sérica, um marcador inflamatório, associada ao aumento da porcentagem de linfócitos sugere que a suficiência de vitamina D colabore na modulação da resposta imunológica, possivelmente reduzindo o risco da tempestade de citocinas em resposta à infecção por SARS-CoV-2.

Kaufman et al.⁴² realizaram estudo retrospectivo e observacional de testes não identificados realizados em laboratório clínico nacional dos EUA para determinar se os níveis circulantes de 25(OH)D estariam associados à positividade para SARS-CoV-2. Acima de 190.000 pacientes residentes em 50 estados foram incluídos, com resultados de SARS-CoV-2 realizados entre março e junho de 2020 e níveis séricos de 25 (OH) D realizados em 12 meses anteriores. Um total de 191.779 pacientes foram avaliados, (idade mediana- 54 anos, 68% mulheres). A taxa de positividade do SARS-CoV-2 mostrou-se de 9,3% e a média de 25(OH)D ajustada sazonalmente de 31,7 ng/mL. A taxa de positividade do SARS-CoV-2 apresentou-se maior em 39.190 pacientes com níveis deficientes de 25 (OH) D (<20 ng / mL) (12.5%, 95% C.I. 12.2–12.8%) em relação a 27.870 com níveis adequados² (30–34 ng/mL) (8.1%, 95% C.I. 7.8–8.4%) e a 12. 321 com valores de 55 ng/mL (5.9%, 95% C.I. 5.5–6.4%).

Os resultados destes autores⁴² demonstraram relação inversa entre os níveis circulantes de 25(OH)D e positividade para SARS-CoV-2. Todos os participantes com nível circulante de 25(OH)D <20 ng / mL apresentaram taxa de positividade 54% maior em comparação àqueles com níveis sanguíneos entre 30 a 34 ng/mL. O risco de positividade para SARS-CoV-2 manteve-se descendente até os níveis séricos atingirem 55 ng/mL. Os pacientes com níveis circulantes mais reduzidos de 25(OH)D apresentaram positividade absoluta para SARS-CoV-2 aproximadamente 5-7% maior nas latitudes norte, central e sul. Portanto, positividade para SARS-CoV-2 mostrou-se forte e inversamente associada a níveis séricos de 25(OH) D, e persistiu independentemente da latitude, etnia, sexo e faixa etária. Os autores sugeriram estudos abordando se a suplementação de vitamina D reduziria o risco de infecção e a doença atribuída ao SARS-CoV- 2.

No estudo de coorte retrospectivo de Charoenngam et al.⁴³, foram avaliados 1478 pacientes hospitalizados

pela COVID-19, entretanto, somente incluíram, 287 no estudo. Entre estes, 35% apresentaram níveis adequados de vitamina D (>30 ng/mL), 32% insuficiência (20-30 ng/mL) e 33%, deficiência (< 20 ng/mL). Durante a hospitalização, 14% dos pacientes evoluíram a óbito. A maioria dos pacientes suficientes em vitamina D eram mais idosos (66.2 ± 15.7) que os demais (55.9 ± 15.8 entre os deficientes e 63.7 ± 4,3 entre os insuficientes) e apresentaram frequência mais elevada de HAS, dislipidemia, insuficiência cardíaca e doença neurovascular. Estes também apresentaram níveis significativamente elevados de albumina sérica (p=0,007) e saturação de oxigênio (p=0,005), além de menores níveis de ferritina plasmática, dotada de atividade pró-inflamatória (p=0.09). Análise multivariada entre pacientes com idade ≥65 anos evidenciou que níveis suficientes de vitamina D associaram-se a menores razões de possibilidade (RP) de choque séptico (RP 0.26, 95% CI, 0.08-0.88), síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) (RP 0.22, 95% CI, 0.05- 0.96) e de óbito (RP 0.33, 95% CI, 0.12-0.94). O estudo não obteve resultados conclusivos para pacientes com idade inferior a 65 anos e IMC acima de 30. Os autores concluíram que os resultados observados sugeriram benefício potencial do aumento do nível sérico de 25(OH) D sérico ao redor de 30 ng/mL para redução dos riscos de morbidade e mortalidade por COVID-19. Entretanto, sugeriram a necessidade de novos estudos clínicos para determinar o benefício de suplementação de vitamina D com esta finalidade.

Diversas pesquisas demonstram que os níveis séricos de calcidiol correlacionam-se fortemente com gravidade da infecção por SARS-CoV-2. Entretanto, há discussão aberta se níveis séricos reduzidos de vitamina D₃ decorrem da infecção ou se a deficiência prévia afetaria negativamente a defesa imunológica. Desta forma, Borsche et al.⁴⁴ realizaram pesquisa sistemática com a finalidade de coletar mais evidências sobre estas associações. Estes autores realizaram estudo de meta-análise que incluiu dois conjuntos independentes de dados. O primeiro, constituído por um estudo populacional fundamentado nos níveis séricos médios de vitamina D₃ pré-infecção, documentados em 19 países europeus e o segundo, representado por sete estudos hospitalares, que incluíram 1.601 pacientes hospitalizados, 784 deles com níveis de vitamina D determinados um dia após a admissão e 817 com níveis dosados antes da infecção.

As taxas de mortalidade dos estudos clínicos foram corrigidas por idade, sexo e diabetes mellitus. Os dados foram analisados por correlação de Pearson e regressão linear. Os resultados dos dois conjuntos de dados independentes revelaram correlação negativa de Pearson dos níveis de 25(OH)D e risco de mortalidade ($r(17) = -0,4154$, $p = 0,0770$ / $r(13) = -0,4886$, $p=0,0646$). Para os dados combinados, os níveis médios de vitamina D₃ foram de 23,2 ng/mL (17,4–26,8), e constatou-se correlação de Pearson negativa e significativa ($r(32) = -0,3989$,

$p=0,0194$). A regressão linear sugeriu um ponto teórico de mortalidade zero em nível sérico de vitamina D_3 ao redor de 50 ng/mL.

Os autores concluíram que ambos os conjuntos forneceram evidências relevantes que nível reduzido de 25(OH)D representaria um elemento preditor, ao invés de somente efeito colateral da infecção.

Comentaram também que o estudo por eles realizado, dentro de seu conhecimento, seria o primeiro com o objetivo de determinar um nível ideal de 25(OH)D que reduzisse a mortalidade por COVID-19, tendo em vista que outros estudos se limitaram a identificar RP para coortes de dois a três pacientes com níveis de vitamina D_3 de 30 ng/mL ou inferiores.

Embora as vacinações estivessem em curso ao longo da pandemia, Borsche et al.⁴⁴ recomendaram elevação dos níveis séricos de 25(OH)D acima de 50 ng/mL. A finalidade desta sugestão teria como objetivo prevenir ou mitigar novos surtos de SARS-CoV-2 devido a escape de mutações ou à redução da atividade imunológica relacionada à produção de anticorpos.

Estudo de coorte realizado por Kaufman et al.⁴⁵ incluiu cerca de 200.000 participantes, confirmou que o número de infecções por SARS-CoV-2 correlacionou-se significativamente com respectivas concentrações séricas de 25(OH)D. Os autores constataram redução na ocorrência de infecções diante de níveis ao redor de 55 ng/mL.

Pereira et al.⁴⁶, em estudo de revisão sistemática e meta-análise, analisaram a associação entre a deficiência de vitamina D (<50 nmol/L) e a gravidade da COVID-19, por meio de análise da prevalência de deficiência e insuficiência de vitamina D (<25 nmol/L) em indivíduos acometidos por COVID-19. Cinco bancos de dados online foram consultados – Embase, PubMed, Scopus, Web of Science, ScienceDirect e pré-impressão Medrxiv. Os critérios de inclusão foram estudos observacionais que determinaram níveis séricos de vitamina D em adultos e idosos com COVID-19. O principal resultado consistiu na prevalência de deficiência de vitamina D em indivíduos gravemente acometidos por COVID-19. Realizaram meta-análise com medidas de efeito aleatório, identificaram 1.542 artigos e selecionaram 27 deles. Os resultados revelaram que deficiência de vitamina D não se associou a maior RP de infecção por COVID-19 (RP = 1,35; IC 95% = 0,80–1,88). Entretanto identificaram 64 % (RP = 1,64; IC 95% = 1,30–2,09) de deficiência de vitamina D entre pacientes portadores de COVID-19 grave em comparação com formas leves. Concentrações insuficientes de vitamina D aumentaram hospitalização (RP= 1,81, 95% CI = 1,41–2,21) e mortalidade por COVID-19 (RP = 1,82, 95% CI = 1,06–2,58). Os autores observaram associação positiva entre deficiência de vitamina D e gravidade da doença. Comentaram, contudo, as limitações do respectivo estudo, como estratificação por sexo, composição corporal, idade, comorbidades entre os artigos selecionados para a

meta-análise. Estas, entretanto, foram minimizadas porque optaram pela seleção de artigos de autores independentes e analisaram os riscos de vieses.

Recomendaram a realização de estudos prospectivos, especialmente ensaios clínicos, incluindo diferentes faixas etárias e condições climáticas, com a finalidade de avaliar a causalidade entre vitamina D e COVID-19. Sugeriram que critérios diagnósticos para COVID-19 e dosagem de vitamina D sejam igualmente adotados para todos os participantes do estudo.

Desta forma, há evidências científicas que a vitamina D exerça funções relacionadas à resposta imune, as quais poderiam associar-se a menores índices quer de infecção quer de doença ou evolução grave relacionadas ao SARS-CoV-2. Entretanto, há necessidade de estudos mais amplos, multicêntricos e internacionais para confirmação ou não de resultados a nível mundial^{33,34,41,42,43,44,45,46}.

Funções Cognitivas

Diversos autores observaram que níveis séricos reduzidos de 25(OH)D₃, um marcador estável de vitamina D, relacionaram-se a maior risco de disfunção cognitiva, doença de Alzheimer e todas as causas de demência, sugerindo que esteja envolvida na etiologia destas condições clínicas^{47,48,49}.

Entre as funções da vitamina D associadas a estas alterações neurológicas pode-se mencionar a produção de fatores neurotróficos, relacionados à sobrevivência e funções neuronais⁵⁰, vasoproteção, fagocitose, depuração amiloide. Entretanto a relevância clínica desses mecanismos em humanos ainda não está completamente esclarecida⁵¹.

Há, também, evidências que fatores genéticos relacionados a receptores de vitamina D estejam associados à função cognitiva e sintomas depressivos em idosos⁵².

Diversos estudos prospectivos sugerem relações causal e temporal entre vitamina D e declínio cognitivo (DC). Entre eles, Llewellyn et al.⁵³ observaram, em comunidade de 858 idosos italianos, que o risco relativo de DC mostrou-se 60% superior entre aqueles com deficiência acentuada de vitamina D (25(OH)D₃ <25 nmol/L), em comparação àqueles com níveis suficientes² (≥ 75 nmol/L). Analogamente, DC ocorreu com frequência 41% maior entre 1136 homens idosos norte-americanos no quartil inferior ($\leq 49,7$ nmol / L) quando comparados com aqueles no quartil superior ($\geq 74,4$ nmol / L) de níveis séricos de 25(OH)D₃⁵⁴.

A capacidade de síntese cutânea de vitamina D diminui significativamente com a idade, pode representar uma das causas responsáveis pela hipovitaminose D entre os idosos. Esta apresenta-se reduzida em acima de 50% aos 70 anos, em comparação aos 20, enquanto que outras funções, como absorção intestinal, não se mostram afetadas (MacLaughlin J, Holick MF, citados por⁵⁵).

Por outro lado, deficiência de vitamina D tem-se

mostrado um fator acelerador da progressão do processo de envelhecimento. Gómez-Oliva et al.⁵⁵, em artigo de revisão, abordaram o efeito que a vitamina D exerce no cérebro senescente, ressaltando o processo neurogênico. A neurogênese ocorre no cérebro adulto em regiões como o giro denteado do hipocampo (GD) e gera novos neurônios que participam de funções cognitivas. A taxa neurogênica no GD mostra-se reduzida no cérebro do idoso porque há diminuição no número de células-tronco neurais (CTN). Mecanismos homeostáticos, controlados pela via sinalizadora Wnt⁵⁶, protegem a depleção do pool de CTN. Estas vias também estão envolvidas em vários tipos de dor neuropática (DN), relacionadas ao vírus da imunodeficiência adquirida, à dor oncológica, à neuralgia diabética, à esclerose múltipla, à endometriose, assim como à proliferação celular em CAC, conforme estudo de Bueno et al.²⁹.

Ainda mais, sinalização Wnt está relacionada à dor decorrente da compressão do nervo ciático e ligadura seletiva do nervo espinhal. Desta forma, esta via pode representar um potencial alvo terapêutico futuro para tratamento de DN⁵⁶.

Gómez-Oliva et al.⁵⁵ discutiram, também, a “ativação cruzada” (*em inglês, crosstalk*) entre Wnt e vitamina D e elaboraram a hipótese que a hipovitaminose D possa desencadear desequilíbrio no controle de mecanismos homeostáticos neurogênicos cerebrais no envelhecimento, resultando em comprometimento cognitivo.

Em conclusão, estes autores⁵⁵ comentaram que a vitamina D demonstrou exercer um efeito relevante na neurogênese e sobrevivência neuronal. Vitamina D poderia, portanto, potencialmente atuar em células progenitoras do hipocampo, como um co-ativador de Wnt/ β -catenina, via sinalizadora para preservação da neurogênese cerebral no envelhecimento. Assim, a redução dos níveis séricos de vitamina D durante a senescência teria participação na regulação positiva de sinais antagônicos ao Wnt responsáveis pela diminuição da neurogênese, inclusive precedendo o declínio cognitivo. Entretanto, estudos futuros são necessários para maior compreensão das relações entre vitamina D, neurogênese e desempenho cognitivo em idosos.

Arosio et al.⁵⁷ em estudo de coorte com 509 idosos da comunidade, faixa etária entre 64 e 92 anos, avaliaram a associação entre níveis de vitamina D, declínio cognitivo, demência por diversas causas e contribuição à fragilidade. Esta foi estimada por meio de um índice, que incluiu parâmetros laboratoriais, sintomas clínicos, comorbidades. A avaliação do status cognitivo incluiu versão modificada do MMSE (*do inglês Mini Mental State Examination*) e uma série de testes neuropsicológicos.

Estes autores⁵⁷ constataram associação significativa entre os níveis de vitamina D e MMSE, independentemente de comprometimento cognitivo, idade, sexo e fragilidade. Os pacientes com demência (Doença de Alzheimer (DA)

e Demência Mista (DM)) apresentaram menores níveis de vitamina D, enquanto aqueles portadores de distúrbio cognitivo leve, níveis mais elevados que os demais grupos. Deficiência acentuada de 25(OH)D foi observada em pacientes com DM, idade avançada, bem como portadores de comprometimentos cognitivo e funcional. Em conclusão, nesta comunidade com idosos analisados quanto ao status cognitivo, os autores observaram associação entre os níveis de vitamina D e declínio cognitivo, independentemente do índice de fragilidade.

Entretanto, há controvérsias quanto à participação da vitamina D no declínio cognitivo em diversos estudos clínicos. Desta forma, CSHA (*do inglês Canadian Study of Health and Aging*)⁵⁸ consistiu em um estudo de coorte de 10 anos que incluiu 661 indivíduos não portadores de demência, idade igual ou acima de 65 anos. Foram analisadas amostras de sangue congeladas para dosagem de 25 OHD e dados de acompanhamento relativos a função cognitiva, critérios de demência, inclusive de DA, entre outros. Os autores constataram, em período de 5,4 anos de acompanhamento, que 141 indivíduos desenvolveram demência, dos quais 100 deles com diagnóstico de DA. Não observaram associação significativa entre 25(OH)D e declínio cognitivo, demência ou DA. Entretanto, concentrações mais elevadas de 25(OH)D associaram-se a um risco aumentado de ocorrência de demência e DA em mulheres, porém não em homens. Comentaram, também, algumas limitações do estudo, atribuídas à vitamina D, como, uma única dosagem sérica, que talvez possa não ter representado o status ao longo do acompanhamento, falha na classificação não diferencial dos níveis séricos, que podem ter subestimado o verdadeiro efeito destes sobre a cognição. Assim também, a associação significativa com demência e AD constatada entre as mulheres, e aparentemente mais pronunciada entre as mais idosas, deve ser analisada com cautela, devido à possibilidade de um viés de sobrevivência na coorte analisada.

Duchaine et al.⁵⁸ concluíram que o estudo de coorte CSHA não demonstrou efeito protetor do status de vitamina D quanto à função cognitiva e sugeriram novas pesquisas, principalmente para esclarecimento da relação entre 25 OHD e gênero.

Assim também, Kang et al.⁵⁹ avaliaram DC entre participantes do ensaio VITAL em período de dois a três anos. Concluíram que a suplementação com colecalciferol (2000UI/dia) não se associou a este declínio em participantes idosos residentes na comunidade. Contudo proporcionou benefícios cognitivos discretos em idosos negros, e sugeriram que esses resultados necessitariam confirmação futura.

Embora os resultados de estudos clínicos não sejam homogêneos, a participação da vitamina D na manutenção da função cognitiva e prevenção de demência permanece fundamentada em mecanismos biológicos plausíveis⁶⁰. Há evidências, a partir de modelos animais, que a

vitamina D possa influenciar a ocorrência de distúrbios neurodegenerativos. Estudos epidemiológicos também revelam associações entre menores concentrações séricas de 25(OH)D e desempenho cognitivo deficitário em populações idosas residentes na comunidade, embora um nível ideal de 25(OH)D para a saúde cognitiva não possa ser determinado. O efeito do aumento das concentrações de 25(OH)D na função cognitiva permanece obscuro, pois há uma escassez de evidências intervencionistas. No mínimo, parece prudente prevenir a deficiência de vitamina D em adultos com idades elevadas, aliada a outros fatores protetores decorrentes de estilo de vida, como um componente viável das estratégias de saúde cerebral⁶⁰.

Entre os escassos estudos intervencionistas, quanto aos benefícios da suplementação de vitamina D, em modelos animais e particularmente entre idosos com DA, há aqueles realizados por Lai et al.^{61,62}. Estes autores demonstraram, em estudo realizado com camundongos acometidos por DA⁶¹, que o receptor genômico de vitamina D (RGVD) origina um complexo com p53⁶³ no cérebro com DA. Ressalta-se que a proteína supressora tumoral p53 induz à interrupção do ciclo celular ou apoptose. Vários estudos relataram aumento na imuno-reatividade desta na DA (Kitamura e col, Ohyagi e col. mencionados por Hooper e col.⁶³).

Lai et al.⁶² observaram, posteriormente, que camundongos alimentados com uma dieta suficiente em vitamina D apresentaram níveis significativamente menores de 25(OH)D sérica, sugerindo que a deficiência possa ser consequência e não causa da DA. Além disso, a suplementação de vitamina D desencadeou incremento da deposição de beta amiloide (β A) e exacerbação da DA. Mecanicamente, a suplementação de vitamina D aumentou o complexo RGVD/p53 em cérebros de camundongos com DA. Os autores⁶² também analisaram, idosos não portadores de demência (n = 14.648), em estudo longitudinal de base populacional. Constataram que participantes submetidos à suplementação de vitamina D₃ por mais de 146 dias ao ano apresentaram risco 1,8 vezes maior de desenvolver demência do que aqueles que não receberam suplementos. Entre os indivíduos com demência pré-existente (n = 980), aqueles que tomaram suplementos de vitamina D₃ por mais de 146 dias ao ano apresentaram risco de mortalidade 2,17 vezes superior ao daqueles que não receberam suplementação, particularmente entre idosos com DA pré-existente e níveis séricos reduzidos de vitamina D. Os autores concluíram que, somente diante de evidências ao contrário, o uso de suplementação de vitamina D para prevenir a demência deve ser reconsiderado.

Assim também, há estudos que avaliaram quais fatores nutricionais se relacionaram de forma significativa à cognição. Na revisão sistemática⁶⁴ de artigos publicados entre 2011 e 2021 os autores analisaram a eficácia do uso de suplementos vitamínicos na dieta como solução para deficiências nutricionais e prevenção de demência

e comprometimento cognitivo leve. Constataram que indivíduos submetidos à suplementação com ácido fólico apresentaram melhores resultados em testes cognitivos em relação aos pertencentes ao grupo-controle. A suplementação combinada de ácido fólico e vitamina B12 revelou discrepâncias entre os estudos. A tiamina como suplementação revelou impacto positivo no desempenho cognitivo, quer administrada isoladamente, quer em combinação com ácido fólico. Nesta revisão, os estudos de suplementação de vitamina D não foram conclusivos quanto à avaliação dos benefícios potenciais que a vitamina D possa ocasionar na cognição. Entretanto, os autores mencionaram os resultados constatados por Anweiler et al.⁶⁵, que compararam a suplementação de vitamina D₃ com não-intervenção. Os participantes do grupo com suplementação de vitamina D₃ obtiveram pontuações significativamente superiores em escalas de avaliação cognitiva e funcionamento executivo em comparação ao grupo de controle.

Portanto, a compreensão aprofundada das relações entre vitamina D, neurogênese e desempenho cognitivo no cérebro senescente torna-se fundamental quer para condutas de prevenção do declínio cognitivo, quer para o estímulo de estudos futuros sobre novas perspectivas terapêuticas.

Função Musculoesquelética e Quedas

A deficiência de vitamina D associa-se, principalmente, a hipocalcemia leve, hiperparatireoidismo secundário, osteopenia, osteoporose, osteomalácia (em adultos), raquitismo (em crianças)^{2,5}. Há risco aumentado de fraturas por traumas mínimos e deformidades ósseas como consequência do aumento da remodelação óssea, perda do osso trabecular e estreitamento do cortical⁵. A fraqueza muscular proximal representa um sinal clínico de hipovitaminose D, relacionada a alterações no relaxamento e na contração muscular e consequente aumento do risco de quedas e fraturas, principalmente na terceira idade^{5,66}.

Embora a ocorrência de quedas varie de acordo com idade, condições da habitação, entre outros, estima-se que a taxa anual de ocorrência seja de aproximadamente 30% entre idosos com 65 anos ou mais, e de 50% entre aqueles com 85 anos ou acima⁶⁷.

A redução da força muscular com a idade relaciona-se, à qualidade nutricional deficiente, ocorrência de doenças crônicas, inatividade física, entre outras⁶⁸.

Além disso, as quedas na senescência também associam-se a aumentos da mortalidade e do grau de dependência, bem como da necessidade de internações hospitalares, acompanhamento por profissionais da saúde, inclusive no ambiente doméstico^{69,70}.

Portanto, estudos que identifiquem os fatores de risco, bem como melhor controle, eliminação ou ainda, minimização destes, podem resultar em condutas

que reduzam a ocorrência e frequência de quedas, principalmente na população idosa. Entre eles, os resultados da meta-análise Bischoff-Ferrari et al.⁷¹ sugeriram que a suplementação de vitamina D diminuiu o risco de quedas⁷¹.

Assim também, Bischoff-Ferrari et al.⁷² demonstraram que a administração de 25(OH)D₃ reduziu o risco de fraturas entre idosos institucionalizados ou não. Concentrações desta entre 40 e 94 nmol/L associaram-se à melhora da função musculoesquelética em membros inferiores em comparação a concentrações inferiores a 40 nmol/L.

Os resultados de um ensaio randomizado também sugeriram que a suplementação de vitamina D durante dois anos para idosos institucionalizados reduziu a ocorrência de quedas, inclusive entre aqueles inicialmente não deficientes desta vitamina⁷³.

A suplementação de vitamina D e cálcio também pode resultar em redução de quedas por meio de melhoramentos na marcha, mobilidade, equilíbrio corporal e normalização da pressão arterial^{66,72}.

Embora estudos recentes que compararam várias dosagens e intervalos de suplementação de vitamina D foram publicados, ainda não está claro se existe uma dose ou intervalo adequado que forneça benefícios em relação ao risco de fratura. Desta forma, Kong et al.⁷⁴ em estudo de meta-análise incluindo 35 estudos randomizados controlados avaliaram as associações entre suplementação de vitamina D e riscos de fraturas e quedas. Estes autores constataram que suplementação de vitamina D com doses diárias de 800 a 1.000 UI associou-se a menores riscos de fratura osteoporótica e queda. Entretanto, doses inferiores a 800 ou superiores a 1.000 mg ao dia não reduziram esses riscos. Além disso, a administração diária de vitamina D associou-se à redução do risco de quedas, enquanto a dose intermitente não. Assim também, pacientes com deficiência de vitamina D apresentaram uma redução significativa do risco de quedas após a suplementação de vitamina D. Os autores concluíram que a dose diária de vitamina D de 800 a 1.000 UI representou a formulação mais adequada na redução do risco de fratura e queda. Entretanto sugeriram que estudos elaborados com várias concentrações e formas de administração de vitamina D seriam necessários para elucidar os benefícios dos suplementos desta vitamina.

Mary Waterhouse et al.⁷⁵ realizaram o ensaio denominado D Health Trial (*em inglês*) randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, conduzido na Austrália. O objetivo deste estudo consistiu em determinar se a suplementação mensal de altas doses de vitamina D reduzia o risco e a incidência de quedas. Foram incluídos 21.315 participantes com idades entre 60 e 84 anos e randomizados (1:1) para doses mensais de 60.000 UI de colecalciferol ou placebo por no máximo 5 anos. A cada ano, os autores coletaram amostras de sangue de cerca de 450 participantes selecionados aleatoriamente para determinação da 25(OH)D. As quedas foram verificadas em

pesquisas anuais e, para um subconjunto de participantes, diários de quedas de 3 meses. As concentrações séricas médias de 25(OH)D durante o estudo foram de 114,8±30,3 nmol/L e 77,5±25,2 nmol/L nos grupos que receberam suplementação de vitamina D e placebo, respectivamente. A suplementação mensal de 25(OH)D não ocasionou efeito sobre a queda no último mês. Entretanto houve interação significativa com IMC: 25(OH)D aumentou o risco em participantes com IMC < 25 kg/m², porém, não entre aqueles com IMC ≥ 25 kg/m². Os autores concluíram que a suplementação mensal de altas doses de vitamina D não reduziu o risco de queda e possível aumento deste risco em indivíduos com IMC normal justificaria investigação mais aprofundada. Assim como, sugeriram não extrapolar resultados obtidos para populações com alta prevalência de deficiência de vitamina D.

LeBoff et al.⁷⁶ avaliaram os efeitos da suplementação diária de vitamina D₃ (2.000 UI) na prevenção de quedas em coorte do estudo VITAL (*do inglês* Vitamin D and Omega-3 Trial) que incluiu 25.871 adultos, 49% do sexo masculino, idade ≥50 anos, média de 67,1 anos. Os participantes foram recrutados pelo correio, inscritos em 50 estados dos EUA e acompanhados durante 5,3 anos. Estes autores constataram que níveis séricos basais de 25(OH)D de 77 nmol/L foram considerados suficientes para manutenção da saúde musculoesquelética. Entretanto não observaram evidências que a suplementação de vitamina D alterasse o risco de quedas entre os níveis basais de 25(OH)D inferiores a 30 nmol/L ou superiores a 125 nmol/L na população geral dos Estados Unidos. Contudo houve um potencial aumento de quedas resultantes em hospitalização entre aqueles que apresentaram níveis de vitamina D livre (25(OH)2D) acima da mediana. Comentaram, também, que o estudo apresentou limitações, entre elas a subestimação de quedas incidentes, porque foram avaliadas anualmente por questionários, bem como a administração de uma única dose de vitamina D. Assim também a inexistência de um programa padrão para dosagem dos níveis de 25(OH)2D pode ter representado um viés devido à variação do ensaio. Consideraram que os resultados não possam ser generalizados para mulheres e homens domiciliados em asilos ou comunidades residenciais porque o estudo incluiu população residente na comunidade. Concluíram que a suplementação diária de 2.000 UI de vitamina D₃ ao longo de 5,3 anos não reduziu o risco de quedas entre idosos geralmente saudáveis e não selecionados para insuficiência de vitamina D.

Desta forma, embora diversos estudos foram realizados, não há consenso quanto às associações entre níveis séricos de vitamina D, suplementação oral e redução do risco de quedas. Portanto, novos estudos devem ser realizados, em diversos países, incluindo participantes da comunidade e institucionalizados, de ambos os sexos, bem como com padronização das técnicas de dosagem da

25(OH)D e de informações precisas sobre a ocorrência de quedas.

Conclusões

Este artigo apresentou como objetivos relacionados à vitamina D: abordagem sobre aspectos fisiológicos, ambientais, nutricionais, imunológicos, genéticos; classificação dos

níveis séricos, indicações de doses de suplementação e/ou manutenção orais e riscos de toxicidade; ações imunológicas e imunomoduladoras em doenças autoimunes, tumorais, infectocontagiosas, com ênfase à Covid-19; consequências e controvérsias associadas à deficiência de vitamina D, entre elas demência, doença de Alzheimer, funções cognitivas, musculoesqueléticas e quedas.

Referências

- Demer LL, Hsu JJ, Tintut Y. Steroid hormone vitamin D: Implications for cardiovascular disease. *Circ Res.* 2018;122(11):1576-85. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.311585.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, et al. Evaluation, of treatment, and prevention vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30. doi.org/10.1210/jc.2011-0385.
- DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6 Suppl):1689S-96S.
- Borel P, Caillaud D, Cano NJ. Vitamin D bioavailability: state of the art. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2015;55(9):1193-2205. doi: 10.1080/10408398.2012.688897.
- Galvão LO, Galvão MF, Reis CMS, Batista CMA, Casulari LA. Current considerations about vitamin D. *BSBM. Brasília Med.* 2013;50(4):324-32.
- Mostafa WZ, Hegazy RA. Vitamin D and the skin: Focus on a complex relationship: A review. *J Adv Res.* 2015;6:793-804. doi.org/10.1016/j.jare.2014.01.011
- Lanham-New SA. Nutritional Influences on bone health: an update on current research and clinical implications. *Medscape Ob/Gyn & Women's Health*, Feb 2006. https://www.medscape.org/viewarticle/522589_10
- Maeda SS, Borba VZC, Camargo MBR, Silva DMW, Borges JLC, et al. Recommendations of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM) for the diagnosis and treatment of hypovitaminosis D. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014;58(5):411-33. doi.org/10.1590/0004-2730000003388
- Maeda SS, Kunii IS, Hayashi L, Lazaretti-Castro M. The effect of sun exposure on 25- hydroxyvitamin D concentrations in young healthy subjects living in the city of São Paulo, Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2007;40(12): 1653-1659. doi.org/10.1590/S0100-879X2006005000162
- Unger MD, Cuppari L, Titan SM, Magalhães MCT, Sasaki AL, et al. Vitamin D status in a sunny country: where has the sun gone? *Clin Nutr.* 2010;29:784-8. DOI: 10.1016/j.clnu.2010.06.009
- Rostand SG, Warnock DG. Introduction to Vitamin D Symposium. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:1534. doi: 10.2215/CJN.01130308
- Lavelli V, D'Incecco P, Pellegrino L. Vitamin D Incorporation in foods: formulation strategies, stability, and bioaccessibility as affected by the food matrix *Foods.* 2021;10(9):1989. doi:10.3390/foods10091989
- Adebayo FA, Itkonen ST, Öhman T, Kiely M, Cashman KD, et al Safety of vitamin D food fortification and supplementation: evidence from randomized controlled trials and observational studies. *Foods.* 2021;10(12):3065. doi:10.3390/foods10123065
- Robien K, Butler LM, Wang R, Beckman KB, Walek D, et al. Genetic and environmental predictors of serum 25(OH) D concentrations among middle-aged and elderly Chinese in Singapore. *Br J Nutr.* 2013;109(3):493-502. doi: 10.1017/S0007114512001675.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-281. doi: 10.1056/NEJMra070553.
- Zittermann A, Trummer C, Theiler-Schwetz V, Lerchbaum E, März W, et al. Vitamin D and cardiovascular disease: an updated narrative review. *Int J Mol Sci.* 2021;22(6):2896. doi:10.3390/ijms22062896
- Borel P, Caillaud D, Cano NJ. Vitamin D bioavailability: state of the art. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2015;55(9):1193-2205. doi: 10.1080/10408398.2012.688897.
- Weaver CM, Fleet JC. Vitamin D requirements: current and future. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6 Suppl):1735S-9S. doi.org/10.1093/ajcn/80.6.1735S
- Ohyama Y. Eight Cytochrome P450S Catalyze Vitamin D Metabolism. *Front Biosci.*2004;9:3007-8. DOI: 10.2741/1455
- Braz CL, Figueiredo TP, Barroso SCC, AMM Reis. Medicamentos com atividade sobre o citocromo P450 utilizados por idosos em domicílio. drugs with activity on the cytochrome P450 used by elderly at home. *Rev Med Minas Gerais.* 2018;28:e-1927. doi.10.5935/2238-3182.20180069.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1153-8. doi.org/10.1210/jc.2011-2601
- Priemel M, von Domarus C, Klatte TO, Kessler S, Schlie J, et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res.* 2010;25:305-12. DOI: 10.1359/jbmr.090728
- Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al; VITAL Research Group. Vitamin D supplements and prevention of cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2019;380(1):33-44. doi:10.1056/NEJMoa18099441
- Tobias DK, Luttmann-Gibson H, Mora S, Danik J, Bubes V, Copeland T, et al. Association of Body Weight With Response to Vitamin D sSupplementation and metabolism.

- JAMA Network Open. 2023;6(1):e2250681. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.506811
25. Bachmann KN. Responses to Vitamin D supplementation in individuals with overweight and obesity. *JAMA Network Open*. 2023;6(1):e2250695. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.50695
 26. Marins TA, Galvão TFG, Korke F, Malerbi DAC, Ganc AJ, et al. Vitamin D intoxication: case report. *Einstein*. 2014;12(2):242-4. doi: 10.1590/S1679-45082014RC2860
 27. Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J Investig Med*. 2011;59(6):881-6. doi:10.231/JIM.0b013e31821b8755.
 28. Aguilera O, Peña C, García JM, Larriba MJ, Ordóñez-Morán P, et al. The Wnt antagonist DICKKOPF-1 gene is induced by 1,25-dihydroxyvitamin D3 associated to the differentiation of human colon cancer cells. *Carcinogenesis*. 2007;28:1877-84. doi. org/10.1093/carcin/bgm094.
 29. Bueno AC, Stecchini MF, Marrero-Gutiérrez J, More CB, Leal LF, et al. Vitamin D receptor hypermethylation as a biomarker for pediatric adrenocortical tumors. *Eur J Endocrinol*. 2022;186:573-85. doi.org/10.1530/EJE-21-0879
 30. Bueno AC, Silva RMP, Stecchini MF, Marrero-Gutiérrez J, Silva DCAE, et al. DNA methylation is a comprehensive marker for pediatric adrenocortical tumors. *Endocr Relat Cancer*. 2022;29(11):599-613. doi: 10.1530/ERC-22-0145.
 31. Bueno AC, More CB, Marrero-Gutiérrez J, Silva DCA, Leal LF, et al. Vitamin D receptor activation is a feasible therapeutic target to impair adrenocortical tumorigenesis. *Mol Cell Endocrinol*. 2022;558:111757. doi.org/10.1016/j.mce.2022.111757
 32. Rodriguez-Galindo C, Figueiredo BC, Zambetti GP, Ribeiro RC. Biology, clinical characteristics, and management of adrenocortical tumors in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;45(3):265-73. doi: 10.1002/pbc.20318
 33. Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32(7):1195-8. doi:10.1007/s40520-020-01570-8.
 34. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, et al. Evidence that Vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*. 2020;12(4):988. doi: 10.3390/nu12040988.
 35. Hu J, Luo Z, Zhao X, Chen Q, Chen Z, et al. Changes in the calcium-parathyroid hormone-vitamin d axis and prognosis for critically ill patients: a prospective observational study. *PLoS ONE*. 2013;8(9):e75441. doi.org/10.1371/journal.pone.0075441
 36. Ginde AA, Camargo Junior CA, Shapiro, NI. Vitamin D insufficiency and sepsis severity in emergency department patients with suspected infection. *Acad Emerg Med*. 2011;18(5):551-4. doi.org/10.1111/j.1553-2712.2011.01047.x
 37. McKinney JD, Bailey BA, Garrett LH, Peiris P, Manning T, et al. Relationship between vitamin D status and ICU outcomes in veterans. *J Am Med Dir Assoc*. 2011;12(3):208-11. doi: 10.1016/j.jamda.2010.04.004
 38. Higgins DM, Wischmeyer PE, Queensland KM, Sillau SH, Sufit AJ, et al. Relationship of vitamin D deficiency to clinical outcomes in critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012;36(6):713-20. doi.org/10.1177/0148607112444449
 39. Moraes RB, Friedman G, Wawrzyniak IC, Marques LS, Nagel FM, et al. Vitamin D deficiency is independently associated with mortality among critically ill patients. *Clinics*. 2015;70(5):326-32. Doi.org/10.6061/clinics/2015(05)04.
 40. Turrubiates-Hernández FJ, Athziri Sánchez-Zuno GA, González-Estevéz G, Hernández-Bello J, et al. Potential immunomodulatory effects of vitamin D in the prevention of severe coronavirus disease 2019: an ally for Latin America (Review). *Int J Mol Med*. 2021;47(4):32. doi:10.3892/ijmm.2021.4865
 41. Maghbooli Z, Sahraian MA, Ebrahimi M, Pazoki M, Kafan S, et al. Vitamin D sufficiency, a serum 25-hydroxyvitamin D at least 30 ng/mL reduced risk for adverse clinical outcomes in patients with COVID-19 infection. *PLoS ONE*. 2020;15(9):e0239799. doi.org/10.1371/journal.pone.0239799
 42. Kaufman HW, Niles JK, Kroll MH, Bi C, Holick MF. SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PLoS ONE*. 2020;15(9):e0239252. doi.org/10.1371/journal.pone.0239252
 43. Charoenngam N, Shirvani A, Reddy N, Vodopivec DM, Apovian CM, et al. Association of Vitamin D status with hospital morbidity and mortality in adult hospitalized patients with COVID-19. *Endocr Pract*. 2021;27(4):271-8. doi: 10.1016/j.eprac.2021.02.013.
 44. Borsche L, Glauner B, von Mendel J. COVID-19 Mortality risk correlates inversely with vitamin d₃ status, and a mortality rate close to zero could theoretically be achieved at 50 ng/mL 25(OH) D₃: results of a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2021;13(10):3596. doi: 10.3390/nu13103596
 45. Kaufman HW, Niles JK, Kroll MH, Bi C, Holick, M.F. SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PLoS ONE*. 2020;15:1252. doi: 10.1371/journal.pone.0239252
 46. Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM, Almeida Oliveira T, Mota Santana J, et al. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62(5):1308-16. doi: 10.1080/10408398.2020.1841090.
 47. Grant WB. Does vitamin D reduce the risk of dementia? *J Alzheimers Dis*. 2009;17(1):151-9. doi.org/10.1002/dad2.12404
 48. Pogge E. Vitamin D and Alzheimer's disease: is there a link? *Consult Pharm*. 2010;25(7):440-50. DOI: 10.4140/TCP.n.2010.440
 49. Buell JS, Scott TM, Dawson-Hughes B, Dallal GE, Rosenberg IH, et al. Vitamin D is associated with cognitive function in elders receiving home health services. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64(8):888-95. DOI: 10.1093/gerona/glp032
 50. Fernandes Abreu DA, Eyles D, Féron F. Vitamin D, a neuro-immunomodulator: implications for neurodegenerative and autoimmune diseases. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34(Suppl 1):S265-77. doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.05.023
 51. Dickens AP, Lang IA, Langa KM, Kos, K, Llewellyn DJ. Vitamin D, cognitive dysfunction and dementia in older adults. *CNS*

- Drugs. 2011;25(8):629-39. doi: 10.2165/11593080-000000000-00000
52. Kuningas M, Mooijaart SP, Jolles J, Slagboom PE, Westendorp RG, et al. VDR gene variants associate with cognitive function and depressive symptoms in old age. *Neurobiol Aging*. 2009;30(3):466-73. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.07.001
 53. Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM, Muniz-Terrera G, Phillips CL, et al. Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons. *Arch Intern Med*. 2010;170(13):1135-41. doi: 10.1001/archinternmed.2010.173
 54. Slinin Y, Paudel ML, Taylor BC, Fink HA, Ishani A, et al. 25-Hydroxyvitamin D levels and cognitive performance and decline in elderly men. *Neurology*. 2010;74 (1):33-41. doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c7197b
 55. Gómez-Oliva R, Geribaldi-Doldán N, Domínguez-García S, Carrascal L, Verástegui C, et al. Vitamin D deficiency as a potential risk factor for accelerated aging, impaired hippocampal neurogenesis and cognitive decline: a role for Wnt/ β -catenin signaling. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(13):13824-44. doi: 10.18632/aging.103510. doi: 10.18632/aging.103510.
 56. Tang Y, Chen Y, Liu R, Li W, Hua B, et al. Signaling Pathways: a role in pain processing *NeuroMolecular Medicine*. 2022;24:233-49. doi.org/10.1007/s12017-021-08700-z
 57. Arosio B, Rossi PD, Ferri E, Cesari M, Vitale G. Characterization of Vitamin D status in older persons with cognitive impairment. *Nutrients*. 2022;14:1142. doi.org/10.3390/nu14061142
 58. Duchaine CS, Talbot D, Nafti M, Giguère Y, Dodin S, et al. Vitamin D status, cognitive decline and incident dementia: the Canadian study of health and aging. *Can J Public Health*. 2020;111:312-21. doi.org/10.17269/s41997-019-00290-5
 59. Kang JH, Vyas CM, Okereke OI, Ogata S, Albert M, et al. Effect of vitamin D on cognitive decline: results from two ancillary studies of the VITAL randomized Trial. *Sci Rep*. 2021;11:23253. doi: 10.1038/s41598-021-02485-8
 60. Aspell N, Brian Lawlor B, O’Sullivan M. Is there a role for vitamin D in supporting cognitive function as we age? *Proc Nutr Soc*. 2018;77:124-34. doi:10.1017/S0029665117004153
 61. Lai RH., Hsu YY, Shie FS, Huang CC, Chen MH, et al. Non-genomic rewiring of vitamin D receptor to p53 as a key to Alzheimer’s disease. *Aging Cell*. 2021;20(12), e13509. doi.org/10.1111/acel.13509
 62. Lai RH, Hsu CC, Yu BH, Lo YR, Hsu YY, et al. Vitamin D supplementation worsens Alzheimer’s progression: animal model and human cohort studies. *Aging Cell*. 2022;21(8):e13670. doi: 10.1111/acel.13670.
 63. Hooper C, Meimaridou E, Tavassoli M, Melino G, et al. P53 is upregulated in Alzheimer’s disease and induces tau phosphorylation in HEK293a cells. *Neurosci Lett*. 2007;418(1):34-7. doi:10.1016/j.neulet.2007.03.026
 64. Martínez VG, Salas AA, Ballestín SS. Vitamin supplementation and dementia: a systematic review. *Nutrients*. 2022; 14(5):1033. doi: 10.3390/nu14051033
 65. Annweiler C, Fantino B, Gautier J, Beaudenon M, Thiery S, et al. Cognitive effects of vitamin D supplementation in older outpatients visiting a memory clinic: a pre-post study. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60:793-5. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03877.x
 66. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and muscle function. *Osteoporos Int* 2002;13(3):187-94. doi.org/10.1007/s001980200012
 67. Ontario Health. Prevention of falls and fall-related injuries in community-dwelling seniors: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2008;8(2):1-78. PMID: PMC3377567
 68. Al Snih S, Markides KS, Ray L, Ostir GV, Goodwin JS. Handgrip strength and mortality in older Mexican Americans. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(7):1250-6. DOI: 10.1046/j.1532-5415.2002.50312.x
 69. Shobha S R. Prevention of falls in older patients. *Am Fam Physician*. 2005;72 (1):81-8. PMID:16035686
 70. Tinetti M E. Preventing falls in elderly persons. *N Engl J Med*. 2003;348(1):42-9. DOI: 10.1056/NEJMcp020719
 71. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, et al. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA*. 2004;291(16): 1999-2006. doi: 10.1001/jama.291.16.1999
 72. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Hu FB et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged ≥ 60 y. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80 (3):752-8. DOI: 10.1093/ajcn/80.3.752
 73. Flicker L, Macinnis RJ, Stein MS, Scherer SC, Mead KE, et al. Should older people in residential care receive vitamin d to prevent falls? results of a randomized trial. *J Am Geriatr Soc*. 2005; 53:1881-8. DOI:10.1111/j.1532-5415.2012.04190.x
 74. Kong SH, Jang HN, Kim JH, Kim SW, Shin CS. Effect of vitamin D supplementation on risk of fractures and falls according to dosage and interval: a meta-analysis. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2022;37(2):344-58. doi: 10.3803/EnM.2021.1374
 75. Waterhouse M, Sanguineti E, Baxter C, Romero BD, McLeod DSA, et al. Vitamin D supplementation and risk of falling: outcomes from the randomized, placebo controlled D-Health trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021;12(6):1428-39. doi:10.1002/jcsm.12759
 76. LeBoff MS, Murata EM, Cook NR, Cawthon P, Chou SH, et al. VITamin D and Omega-3 TriaL (VITAL): Effects of vitamin D supplements on risk of falls in the US population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(9):2929-38. doi: 10.1210/clinem/dgaa311.

Recebido: 13.04.2023

Aceito: 27.04.2023