

Deficiência de vitamina D (250H) e seu impacto na qualidade de vida: uma revisão de literatura

Deficiency of vitamin D (250H) and its impact on the quality of life: a literature review

Daniela Barbosa Kratz¹
Giancarlos Soares e Silva²
Adrielli Tenfen³

Resumo

A população mundial atualmente possui maior expectativa de vida, e esse fato, aliado a baixa natalidade, mortalidade e o grande avanço científico e tecnológico ocorrido nas últimas décadas se tornou um fenômeno mundial. E com ele o aparecimento de novas doenças, deficiências e preocupações com a saúde humana. Evidências recentes demonstram que a insuficiência da vitamina D pode estar relacionada com o aparecimento das doenças crônicas. A vitamina D tem sido alvo de um número crescente de pesquisas nos últimos anos, demonstrando sua função além do metabolismo do cálcio e da formação óssea, incluindo sua interação com o sistema imunológico, o que não é uma surpresa, tendo em vista a expressão do receptor de vitamina D em uma ampla variedade de tecidos corporais como cérebro, coração, pele, intestino, gônadas, próstata, mamas e células imunológicas, além de ossos, rins e paratireoides. Estes trabalhos mostram que a vitamina D, em seu nível suficiente, vem sendo efetiva em prevenções de doenças como neoplasias, doenças autoimunes, e ainda como uma possível moduladora de resposta imunológica. Esses achados se tornam promissores para novas pesquisas tanto para o entendimento dos mecanismos destas doenças quanto para se tornar uma coadjuvante no tratamento das doenças crônicas.

Palavras-chave

Vitamina D; Deficiência; Qualidade de vida

INTRODUÇÃO

Considerando o aumento da expectativa de vida no mundo, o número de idosos tende a aumentar consideravelmente nos próximos anos, e com ele o aparecimento de novas doenças, deficiências e preocupações com a saúde humana. O Brasil atingiu em 2016 a marca de 22,3 milhões de pessoas com idade acima de 60 anos.⁽¹⁾

Nos últimos anos, a população brasileira manteve a tendência de envelhecimento, aumentando cerca de 4,8 milhões de idosos desde 2012, superando os 30,2 milhões em 2017, segundo dados do IBGE.⁽²⁾

O envelhecimento humano é um processo natural, dinâmico e progressivo, no qual ocorrem alterações morfológicas, fisiológicas, bioquímicas e psicológicas que determinam a perda progressiva da capacidade de adaptação do indivíduo ao meio ambiente, ocasionando maior vulnerabilidade e incidência de processos patológicos, que terminam por levá-lo à morte.⁽³⁾

O processo de envelhecimento também está intimamente ligado à manutenção ou não da autonomia em relação ao desempenho das atividades diárias, como, por exemplo, a rotina do trabalho e atividades físicas.

O envelhecimento caracteriza-se pela dificuldade de manter a homeostasia em condições de sobrecarga funcional. Esta capacidade funcional surge como um novo paradigma de saúde, particularmente relevante para o idoso.⁽⁴⁾

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), as doenças crônicas são responsáveis por 70% de todas as mortes no mundo. Isso acarreta um problema de ordem global de saúde, gerando perda da qualidade de vida, mortes prematuras e grandes impactos econômicos e sociais em vários países.⁽⁵⁾

A vitamina D tem sido alvo de um número crescente de pesquisas nos últimos anos, demonstrando sua função além do metabolismo do cálcio e da formação óssea, incluindo sua interação com o sistema imunológico, o que

¹Biomédica / Uniasselvi.

²Farmacêutico / UFRGS, Porto Alegre - RS, Brasil.

³Dra Instituto Educacional Santa Catarina - Jaraguá do Sul - SC, Brasil

Instituição: Uniasselvi - Pós-Graduação.

Recebido em 20/03/2018

Artigo aprovado em 23/08/2018

DOI: 110.21877/2448-3877.201800686

não é uma surpresa, tendo em vista a expressão do receptor de vitamina D em uma ampla variedade de tecidos corporais como cérebro, coração, pele, intestino, gônadas, próstata, mamas e células imunológicas, além de ossos, rins e sua relação com doenças autoimunes.^(6,7)

Partindo destas informações, faz-se necessário uma revisão de literatura para acompanhar novos dados científicos relacionando a hipovitaminose D *versus* qualidade de vida e sua relação com doenças crônicas.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho consiste em uma revisão de literatura, obtida por meio de pesquisa de artigos científicos, mediante busca na Biblioteca Científica Eletrônica Virtual (SciELO) e PubMed no período de 2012 até 2018.

Os critérios utilizados para a escolha dos artigos selecionados foram a abordagem do assunto em questão, a importância da vitamina D (25OH) e suas relevâncias e associações clínicas.

A pesquisa nos bancos de dados realizou-se por intermédio de palavras-chaves, tais como vitamina D, deficiência de vitamina D e doenças crônicas.

A pesquisa incluiu banco de dados em inglês e espanhol, as mesmas palavras-chave descritas acima foram traduzidas para este idioma.

REVISÃO TEÓRICA

Fisiologia da vitamina D

A vitamina D é produzida *in vivo* principalmente através da radiação solar ultravioleta B, sendo que a alimentação apenas supre em torno de 20% das necessidades essenciais do organismo,⁽⁸⁾ por meio de colecalciferol ou vitamina D3 e a ergocalciferol ou D2 vegetal. Contudo, nos países com boa exposição solar, 90% a 95% da vitamina D pode ser obtida através da radiação solar.⁽⁹⁾

A pele produz mais de 90% da vitamina D necessária. Esta produção depende do comprimento de onda da radiação ultravioleta (290-315nm) e do número de fótons absorvidos,⁽⁸⁾ pelo que fatores como a reduzida exposição aos raios UVB, o aumento da pigmentação da pele, o uso de filtros solares e o ângulo da luz solar que atinge a superfície da Terra (ângulo de Zênite) afetam este processo.⁽⁵⁾

A pigmentação da pele, estação do ano, exposição ao sol e ingestão de cálcio influenciam nas concentrações de vitamina D3. Ela também exerce uma importante função na regulação da homeostasia mineral por meio de sua ação nos ossos, nas glândulas paratireoides, nos rins e no intestino.⁽¹⁰⁾

Nesses tecidos, sua forma ativa (1,25-OH₂D) atua ligando-se a um receptor nuclear específico, pertencente à

família de receptores dos hormônios esteroides e tireoídianos. Contudo, esse receptor, bem como a enzima que transforma a 25-OHD na forma ativa da vitamina D, foi identificado em outros tecidos.⁽⁵⁾

A vitamina D está inserida em vários processos metabólicos e sinalizadores moleculares, e sua deficiência poderá dificultar as funcionalidades celulares, ou ocasionando lesões de forma crônica, facilitando o aparecimento de doenças de amplos espectros, inclusive a forma crônica.⁽¹¹⁾

Hipovitaminose D

A hipovitaminose D pode ser correlacionada com as diferentes populações, onde a exposição UVB reduzida é um dos principais fatores de risco para hipovitaminose D. Dentre as correlações se destacam a estação do ano e os fatores culturais; sobre exposição solar, um exemplo é a alta prevalência de hipovitaminose D em populações com hábito cultural do uso de roupas cobrindo o corpo todo.⁽⁵⁾

Em países onde a exposição ao sol é considerada normal, o fator desencadeante desta hipovitaminose pode estar relacionado com o consumo diminuído na dieta. Já em países com alto grau de obesidade, ocorre uma diminuição da biodisponibilidade da vitamina D, também acarretando a sua hipovitaminose. Ainda, quanto maior a pigmentação da pele maior é a concentração de melanina, que atua como barreira para a radiação UVB, de onde provém grande parte da vitamina D.⁽⁸⁻¹²⁾

A vitamina D afeta o crescimento e diferenciação celular de várias classes, como macrófagos, células dendríticas e linfócitos T e B. Seu efeito imunomodulador tem ligação com doenças autoimunes, como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, *diabetes mellitus* tipo 1, doença inflamatória do intestino e esclerose múltipla. Ainda, pacientes com baixos níveis de vitamina D estão associados a níveis aumentados de inflamação e carga oxidativa.⁽⁸⁻¹²⁾

A Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia atualizaram os valores ideais da 25(OH) D para a população brasileira, baseando na literatura atual, classificando de acordo com a idade e as características clínicas individuais de cada paciente.

Com isso, os novos valores de referência laboratorial para os níveis de vitamina D 25 (OH) sugerem que acima de 20 ng/mL é o valor desejável para população saudável (até 60 anos), e entre 30 ng/mL e 60 ng/mL é o valor recomendado para grupos de risco como: idosos, gestantes, lactantes, pacientes com raquitismo/osteomalácia, osteoporose, pacientes com história de quedas e fraturas, causas secundárias de osteoporose (doenças e medicações), hiperparatireoidismo, doenças infamatórias, doenças

autoimunes, doença renal crônica e síndromes de má absorção (clínicas ou pós-cirúrgicas) e acima de 100 ng/mL: risco de toxicidade e hipercalcemia⁽¹³⁾

Como citado anteriormente, a vitamina D está presente na maioria das células e tecidos do corpo, sen-

do uma das mais potentes reguladoras de crescimento celular tanto em células normais como em cancerosas.⁽¹⁴⁾

Na Tabela 1 estão as principais causas da hipovitaminose D.⁽¹⁴⁾

Tabela 1 - Principais causas da hipovitaminose D ⁽¹⁴⁾

| Causas | Exemplo |
|---|---|
| Síntese reduzida na pele | Protetor solar, pigmento da pele, estação, latitude, período do dia, idade, enxertos de pele |
| Absorção reduzida | Fibrose cística, doença celíaca, doença de Whipple, doença de Crohn, by-pass gástrico, medicamentos que reduzem a absorção de colesterol |
| Sequestro aumentado | Obesidade |
| Catabolismo aumentado | Anticonvulsivante, glicocorticoide, tratamento antirretroviral altamente ativo, e alguns imunossupressores |
| Amamentando | |
| Síntese de 25-hidroxitamina D diminuída | Insuficiência hepática |
| Perda urinária de 25-hidroxitamina D | Proteinúria nefrótica |
| Síntese de 1,25-hidroxitamina D diminuída | Insuficiência renal crônica |
| Desordens hereditárias | Mutações genéticas que causam raquitismo, ou resistência de vitamina D |
| Desordens adquiridas | Osteomalácia (tumor-induzido), hiperparatireoidismo primário, hipertireoidismo, desordens granulomatosas como sarcoidose, tuberculose, e alguns linfomas. |

Qualidade de vida

A qualidade de vida ganhou preocupação nas últimas décadas devido ao aumento da expectativa de vida da população mundial.⁽¹⁵⁾

O grupo WHOQOL - *World Health Organization Quality of Life Group* (Grupo de Qualidade de Vida da Organização Mundial de Saúde), alega que a qualidade de vida é a "percepção que o indivíduo sabe sobre sua posição na vida, no contexto da cultura e no sistema de valores em que se vive, e a relação com seus objetivos e expectativas, padrões e preocupações; desta forma, esta percepção do indivíduo é afetada pela sua saúde física, seu estado psicológico, suas crenças pessoais, sua interação com o meio ambiente e interações sociais".⁽¹⁶⁾

O interesse pela mensuração da qualidade de vida vem sendo forte nas práticas assistenciais como nas políticas públicas, com ênfase nos campos de prevenção de doenças e promoção da saúde.⁽¹⁷⁾

Partindo disso, este artigo de revisão analisou os aspectos relacionados à deficiência de vitamina D (25OH), qualidade de vida e sua relação com doenças.

RESULTADOS

Vitamina D e sua relação com doenças

Doenças autoimunes

Vários estudos têm apoiado o fato de que a deficiência de Vitamina D atua não apenas como um fator predis-

ponente para o desenvolvimento de artrite reumatoide e do lúpus eritematoso sistêmico, mas também como um intensificador da gravidade e atividade das doenças autoimunes.^(18,19)

Um estudo randomizado controlado por placebo, realizado em 2013, concluiu que a ingestão de vitamina D (2000 UI/dia por 12 meses) em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, melhorou os níveis de marcadores inflamatórios e hemostáticos e reduziu a atividade da doença. Os autores concluíram que o efeito benéfico da vitamina D no lúpus eritematoso sistêmico pode ser devido à sua capacidade de expandir as células T reguladoras e à sua capacidade de reduzir a frequência de células Th1, células Th17, linfócitos B e autoanticorpos.⁽²⁰⁾

Já na artrite reumatoide, o tratamento com vitamina D exibiu uma resposta anti-inflamatória pela regulação negativa de IL-6 e TNF- β e através de uma diferenciação aumentada de células T e B reguladoras. Além disso, foi demonstrado que a vitamina D inibiu a osteoclastogênese e a reabsorção óssea na artrite reumatoide. Estudos epidemiológicos sugerem que a deficiência de vitamina D é comum em pacientes com artrite reumatoide. No entanto, sua relação com a atividade da doença não é clara. Relatos sobre a influência da suplementação de vitamina D na AR não são consistentes. Enquanto dois estudos abertos cegos observaram um efeito significativo da reposição de vitamina D no alívio da dor e atividade da doença, outros não demonstraram nenhum papel da suplementação de vitamina D sobre os parâmetros clínicos de pacientes com artrite reumatoide.^(21,22)

Em um estudo feito no Reino Unido, os pesquisadores utilizaram tecnologia de sequenciamento genético para criar um mapa das ligações dos receptores de vitamina D pelo genoma. Esse receptor é uma proteína ativada pela própria vitamina D, que, por sua vez, liga-se ao DNA e influencia quais proteínas são feitas a partir do código genético. Foram identificados 2.776 pontos de ligação para o receptor por toda a extensão do genoma humano e verificaram que esses locais estão concentrados anormalmente próximos a genes associados à susceptibilidade a problemas no sistema imunológico. O trabalho também mostrou que a vitamina D tem um efeito importante na atividade de 229 genes, entre os quais o IRF8, que já foi associado com esclerose múltipla, e o PTPN2, ligado a diabetes *mellitus* do tipo 1 e com a doença de Crohn, que atinge o intestino.⁽²³⁾

Entretanto, a ação imunomodulatória da vitamina D ocorre por sua presença nas células imunes em proliferação e a capacidade das células imunológicas de metabolizar a vitamina D; ainda, a última função garante uma alta concentração fisiológica de vitamina D em um ambiente linfóide local, que promove sua ação específica e limita qualquer efeito sistêmico indesejável relacionado à alta concentração de cálcio e reabsorção óssea. Desta forma, a vitamina D produzida localmente atua sobre as células imunes de forma intracrina, autócrina e/ou parácrina, afetando múltiplos componentes das vias de imunidade inata e adaptativa.⁽²⁴⁾

Vitamina D e Câncer

Cedric e Frank Garland demonstraram a primeira ligação entre a deficiência de vitamina D e alguns tipos de câncer nos anos 1980, quando eles notaram que populações em latitudes mais elevadas (com menos luz solar disponível) eram mais propensas a ter deficiência de vitamina D, e, conseqüentemente, apresentavam taxas mais altas de câncer de cólon. Estudos subsequentes dos dois irmãos e de outros pesquisadores revelaram conexões entre os níveis de vitamina D e vários outros tipos de câncer, incluindo mama, pulmão e bexiga, além de AVCs mais graves, problemas renais e Mal de Parkinson. Os pesquisadores queriam determinar qual o nível sanguíneo de vitamina D seria necessário para reduzir eficazmente o risco de câncer. O marcador de vitamina D usado foi a 25-hidroxivitamina D (25OH). Mulheres com concentrações de (25OH) de 40 nanogramas por mililitro (ng/mL) ou superiores apresentaram uma redução de 67% no risco de câncer em relação às mulheres com níveis de 20 ng/mL ou menos.⁽²⁵⁾

Semelhante aos estudos experimentais, a maioria dos estudos epidemiológicos sugere um efeito benéfico da vitamina D no risco de câncer, incidência e mortalidade. Dados da análise conjunta de ensaios clínicos de vi-

tamina D (25OH) ≥ 40 ng/mL estão associadas a uma redução significativa no risco de muitos cânceres invasivos.⁽²⁶⁾

Da mesma forma, outro estudo de corte prospectivo afirmou que os níveis de vitamina D (25OH) ≥ 30 ng/mL estão associados a um menor risco de câncer relacionado ao tabaco em fumantes.⁽²⁷⁾

Ainda, em ensaios observacionais de câncer de mama, os níveis séricos de vitamina D (25OH) foram positivamente associados com taxas mais baixas de câncer de mama incidente, particularmente entre mulheres na pós-menopausa. Estes níveis foram inversamente correlacionados com uma forma agressiva da doença em mulheres na fase de pré e pós-menopausa. Além disso, estudos de metanálises mostraram melhor sobrevida do câncer de mama com alto *status* sérico de vitamina D (25OH).⁽²⁸⁻³⁰⁾

Vitamina D e AVC

Baixos níveis de vitamina D também têm sido associados com lesões neurovasculares, lesões dos vasos sanguíneos principais, que irrigam o cérebro, tronco cerebral e a medula espinhal superior. Um exemplo disso foi uma pesquisa realizada com 96 pacientes com AVC, entre 2013 e 2014, avaliando o nível de vitamina D (25OH). No geral, os pacientes que tinham níveis baixos de vitamina D definidos com menos de 30 nanogramas por mililitro (ng/mL) tiveram áreas de tecido morto resultante da obstrução do fornecimento de sangue, cerca de duas vezes maiores em comparação com pacientes com níveis normais de vitamina D. Essa associação foi semelhante entre os pacientes que sofreram acidentes vasculares cerebrais lacunares (nos quais são afetadas as pequenas artérias do cérebro) e pacientes com acidentes vasculares cerebrais não lacunares (como os causados por doença carótida ou por um coágulo que teve origem em outro local do corpo). Os autores concluíram que para cada 10 ng/mL a menos no nível de vitamina D, a chance de recuperação saudável nos três meses após o AVC diminui quase pela metade, independentemente da idade do paciente ou da gravidade inicial do evento.⁽³¹⁾

Em contrapartida, um grande estudo publicado em 2015 com o objetivo de pesquisar a associação entre mortalidade cardiovascular, acidente vascular cerebral e infarto agudo do miocárdio e os níveis séricos de vitamina D (25OH), realizado com 247.574 pacientes, revelou resultados conflitantes. O estudo confirma que há de fato uma relação nas taxas de mortalidade tanto nos baixos níveis quanto nos níveis altos de vitamina D (25OH) e relata que, se o nível da vitamina D (25OH) estiver abaixo de 50 ou acima de 100 nanogramas por litro, existe um risco maior com a mortalidade, principalmente no caso de AVC, conclui o estudo.⁽³²⁾

DISCUSSÃO

Foram encontrados 15 artigos publicados nos últimos anos relacionando níveis séricos de vitamina D (25OH) e sua relação com doenças.

Dos estudos encontrados, a maioria mostra a relação entre vitamina D e doenças crônicas, como, por exemplo, o lúpus eritematoso sistêmico e doenças cardiovasculares. Entretanto, existem artigos que relacionam a vitamina D como moduladora de respostas metabólicas e com relação intensa com o sistema imunológico. Neste último, como componente fundamental na regulação e controle na imunidade inata e adaptativa, o que justifica os resultados dos estudos apresentados relacionando a vitamina D com doenças autoimunes e neoplasias.

Os estudos ainda ressaltam a vitamina D envolvida no processo de divisão celular participando praticamente em todas as fases do ciclo celular, sugerindo uma justificativa na relação com neoplasias, principalmente com os achados que relatam as taxas de câncer em pacientes com baixos níveis de vitamina D.

Esses achados se tornam promissores para novas pesquisas tanto para o entendimento dos mecanismos destas doenças quanto para se tornar uma coadjuvante no tratamento das doenças acima citadas.

Contudo, os estudos relatam a necessidade diária de radiação solar como fator fundamental na produção da vitamina D, juntamente com a alimentação. Alguns fatores levam à deficiência de vitamina D, dentre eles encontram-se o uso excessivo de filtro solar, precaução exagerada com crianças em fase de crescimento, idosos com restrição generalizada da radiação solar, gerando a longo prazo o aumento nos índices de doenças crônicas, AVC's, falhas no processo metabólico, falhas de comunicação celular, facilitando o aparecimento destas doenças em pacientes insuficientes de vitamina D.

Ainda, há uma questão conflitante em relação à suplementação diária de vitamina D. Alguns artigos sugerem a suplementação diária como uma coadjuvante na prevenção de doenças crônicas e até auxílio no tratamento quando existentes, porém nem todos os estudos chegaram a esta conclusão.⁽³²⁾ Muitos autores relatam que não há uma melhora significativa após tratamentos com suplementos diários de vitamina D.^(21,22)

Apesar de todos os estudos, ainda existe a necessidade de avaliar possíveis polimorfismos dos receptores da vitamina D, que podem responder à reposição suplementar.

Os estudos levantados nesta revisão bibliográfica relacionados com vitamina D foram revisões retrospectivas e narrativas, sendo que, com estes resultados, verificou-se a necessidade de novos estudos acerca deste tema, avaliando principalmente qual a relação específica da

25OH em doenças crônicas e qual o seu papel na comunicação celular.

Abstract

The world population has a longer life expectancy. This fact, coupled with the low birth rate, mortality and the great scientific and technological advances that have occurred in the last decades, have become a worldwide phenomenon. And with it, the appearance of new diseases, shortcomings and concerns with human health. Recent evidence demonstrates that vitamin D insufficiency may be related to the onset of chronic diseases. Vitamin D has been the subject of increasing research in recent years, demonstrating its role in addition to calcium metabolism and bone formation, including its interaction with the immune system, which is not surprising, given the vitamin D receptor in a wide variety of body tissues like brain, heart, skin, gut, gonads, prostate, breasts and immune cells, plus bones, kidneys and parathyroid. These studies show that vitamin D in its sufficient level has been effective in the prevention of diseases such as neoplasias, autoimmune diseases, and as a possible immune response modulator. These findings become promising for new research both to understand the mechanisms of these diseases and to become a coadjuvant in the treatment of chronic diseases.

Keywords

Vitamin D; Deficiency; Quality of life

REFERÊNCIAS

1. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. 2017. Sinopse do Censo. Disponível <http://www.censo2017.ibge.gov.br/sinopse/index.php?dados=12&uf=00>
2. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. 2018. Sinopse do Censo. Disponível <http://agenciabrasil.ebc.com.br/economia/noticia/2018-04/populacao-com-60-anos-ou-mais-cresce-quase-19-em-cinco-anos>
3. Silva HS, Lima ÂMM, Galhardoni R. Envelhecimento bem-sucedido e vulnerabilidade em saúde: aproximações e perspectivas. Interface - Comunicação, Saúde, Educação, [s.l.], v. 14, n. 35, p.867-877, dez. 2010. FapUnifesp (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1414-32832010005000034>.
4. Aizenstein ML. Fundamentos para uso racional de medicamentos, 3ª edição. São Paulo: Elsevier, 2016
5. Malta DC, et al. Mortalidade por doenças crônicas não transmissíveis no Brasil e suas regiões, 2000 a 2011. Epidemiologia e Serviços de Saúde, [s.l.], v. 23, n. 4, p.599-608, dez. 2014. Instituto Evandro Chagas. <http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742014000400002>.
6. Polasik K, Piotrowska E, Lipinska B, Witkowski JM, Bryl E, Tukaj S. Vitamin D status in patients with rheumatoid arthritis: a correlation analysis with disease activity and progression, as well as serum IL-6 levels. Acta Biochim Pol. 2017;64(4):667-670. Polskie Towarzystwo Biochemiczne (Polish Biochemical Society). http://dx.doi.org/10.18388/abp.2017_1636.
7. Jeffery LE, Raza K, Hewison M. Vitamin D in rheumatoid arthritis-towards clinical application. Nat Rev Rheumatol. 2016;12(4):201-10. doi: 10.1038/nrrheum.2015.140.
8. Holick MF. Vitamin D Status: Measurement, Interpretation and Clinical Application. Ann Epidemiol. 2009 Feb;19(2):73-8. doi: 10.1016/j.annepidem.2007.12.001
9. Hewison M. An update on vitamin D and human immunity. Clin Endocrinol (Oxf). 2012 Mar;76(3):315-25.
10. Bustos R, Rodríguez-Nuñez I, Peña Zavala R; Soto Germani G, et al. Déficit de vitamina D en niños ingresados en cuidados intensivos pediátricos. Revista Chilena de Pediatría, [s.l.], v. 87, n. 6, p.480-486, nov. 2016. SciELO Comisión Nacional de Investigación Científica y Tecnológica (CONICYT). <http://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2016.05.008>.

11. Galior K, Ketha H, Grebe S, Singh RJ. 10 years of 25-hydroxyvitamin-D testing by LC-MS/MS-trends in vitamin-D deficiency and sufficiency. *Bone Rep*. 2018;8:268-73.
12. Hossein-Nezhad A, Holick MF. Vitamin D for Health: a global perspective. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(7):720-55.
13. Ferreira CES, Maeda SS, Batista MC, Lazaretti-Castro M, Vasconcellos LS, Madeira MS, et al. Consensus - reference ranges of vitamin D [25(OH)D] from the Brazilian medical societies. Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine (SBPC/ML) and Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM). *J. Bras. Patol. Med. Lab*. 2017;53(6):377-81.
14. Oliveira JF, et al. Vitamina D em crianças e adolescentes com doença falciforme: uma revisão integrativa. *Revista Paulista de Pediatria*, [s.l.], v. 33, n. 3, p.349-354, set. 2015. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpped.2014.09.008>.
15. Beckert M, Irigaray TQ, Trentini CM. Qualidade de vida, cognição e desempenho nas funções executivas de idosos. *Estudos de Psicologia, Campinas*. 2012; 29(2):155-162, abril - junho. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0103-166x2012000200001>.
16. WHO - The World Health Organization. What are social determinants of health? [Retrieved March 26, 2014];2013 from http://www.who.int/social_determinants/sdh_definition/en/
17. Castro LCG. O sistema endocrinológico vitamina D. *Arq Bras Endocrinol Metab* [Internet]. 2011 Nov;55(8):566-575. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302011000800010&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302011000800010>.
18. Goshayeshi L, Saber H, Sahebari M, Rezaieyazdi Z, Rafatpanah H, Esmaily H, et al. Association between metabolic syndrome, BMI, and serum vitamin D concentrations in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2012;31(8):1197-203.
19. Sahebari M, Nabavi N, Salehi M. Correlation between serum 25(OH)D values and lupus disease activity: an original article and a systematic review with meta-analysis focusing on serum VitD confounders. *Lupus*. 2014;23(11):1164-77. doi: 10.1177/0961203314540966
20. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M. The effect of vitamin D supplementation on inflammatory and hemostatic markers and disease activity in patients with systemic lupus erythematosus: a randomized placebo-controlled trial. *J Rheumatol*. 2013;40(3): 265-72.
21. Hansen KE, Bartels CM, Gangnon RE, Jones AN, Gogineni J. An evaluation of high-dose vitamin D for rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2014;20(2):112-4. doi: 10.1097/RHU.0000000000000072.
22. Umar M, Sastry KS, Chouchane A. Role of Vitamin D Beyond the Skeletal Function: A Review of the Molecular and Clinical Studies. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6). pii: E1618.
23. Reins RY, McDermott AM. Vitamin D: Implications for ocular disease and therapeutic potential. *Exp Eye Res*. 2015;134:101-10. doi: 10.1016/j.exer.2015.02.019.
24. Schuch NJ, Garcia VC, Martini LA. Vitamin D and endocrine diseases. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53(5):625-33. [Article in Portuguese].
25. Jacobs ET, Kohler LN, Kunihiro AG, Jurutka PW. Vitamin D and Colorectal, Breast, and Prostate Cancers: A Review of the Epidemiological Evidence. *J Cancer*. 2016;7(3):232-40.
26. McDonnell SL, Baggerly C, French CB, Baggerly LL, Garland CF, Gorham ED, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations \geq 40 ng/ml Are Associated with $>$ 65% Lower Cancer Risk: PLoS One. 2016 Apr 6;11(4):e0152441. Erratum in: Correction: Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations \geq 40 ng/ml Are Associated with $>$ 65% Lower Cancer Risk: Pooled Analysis of Randomized Trial and Prospective Cohort Study. [PLoS One. 2018].
27. Deschasaux M, Souberbielle JC, Latino-Martel P, Sutton A, Charnaux N, Druetne-Pecollo N, et al. Prospective associations between vitamin D status, vitamin D-related gene polymorphisms, and risk of tobacco-related cancers. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(5):1207-15.
28. O'Brien KM, Sandler DP, Taylor JA, Weinberg CR. Serum Vitamin D and Risk of Breast Cancer within Five Years. *Environ Health Perspect*. 2017 Jul 6;125(7):077004. doi: 10.1289/EHP943.
29. Buono G, Giuliano M, De Angelis C, Lauria R, Forestieri V, Pensabene M, et al. Pretreatment Serum Concentration of Vitamin D and Breast Cancer Characteristics: A Prospective Observational Mediterranean Study. *Clin Breast Cancer*. 2017;17(7):559-63.
30. Kim Y, Je Y. Vitamin D intake, blood 25(OH)D levels and breast cancer risk or mortality: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2014;110(11):2772-84.
31. Turetsky A, Goddeau RP Jr, Henninger N. Low Serum Vitamin D Is Independently Associated with Larger Lesion Volumes after Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(7):1555-63.
32. Durup D, Jørgensen HL, Christensen J, Tjønneland A, Olsen A, Halkjær J, et al. A Reverse J-Shaped Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D and Cardiovascular Disease Mortality: The CopD Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(6):2339-46.

Correspondência

Daniela Barbosa Kratze-mail: danikratz@hotmail.com