



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D

Trabalho submetido por
Inês Varela Neves
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

outubro de 2019



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D

Trabalho submetido por
Inês Varela Neves
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutora M^a Deolinda Auxtero

outubro de 2019

Agradecimentos

À minha orientadora Prof. Doutora M^a Deolinda Auxtero agradeço a disponibilidade, a exigência, o rigor e a dedicação ao longo da elaboração deste trabalho, bem como pelo seu profissionalismo e excelência no conhecimento transmitido durante estes cinco anos.

Aos meus pais, pelo seu investimento na concretização de um sonho meu. Por serem o meu porto seguro durante esta caminhada, por sempre acreditarem nas minhas capacidades e pela compreensão das ausências justificadas pelo meu foco e determinação no trabalho.

À minha avó, que sempre me inspirou e motivou a seguir esta profissão. Agradeço-lhe pela sua companhia nesta caminhada que agora termino sozinha, fisicamente. Obrigada por continuares a ser uma inspiração.

Por fim, mas não menos importante, ao meu namorado pela ajuda, paciência, compreensão e companheirismo demonstrado ao longo destes cinco anos, mais especificamente na elaboração deste trabalho.

Resumo

Introdução: A vitamina D apresenta um papel importante na regulação dos processos fisiológicos e tem sido associada a diversas patologias. Esta vitamina tem dois precursores biológicos, a vitamina D₂ (ergocalciferol) e a vitamina D₃ (colecalfiferol). Com o aumento do seu consumo em Portugal, é pertinente adquirir conhecimento sobre esta vitamina e esclarecer qual a eficácia da sua suplementação.

Objetivo: Caracterizar a vitamina D, identificar o seu mecanismo de ação no organismo, abordar a monitorização do nível sérico e avaliar a eficácia da suplementação de vitamina D no nível sérico do calcidiol [25(OH)D].

Materiais e Métodos: A pesquisa eletrónica foi realizada na base de dados Pubmed, tendo sido incluídos artigos publicados entre 2009 e 2019, inclusive. Na revisão sistemática, a metodologia utilizada baseou-se nas diretrizes PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises).

Resultados: A fonte principal desta vitamina é a luz solar, sendo os seus níveis no organismo estimados, maioritariamente, pelo doseamento do metabolito 25(OH)D. A suplementação na forma de vitamina D₂ ou D₃ é uma solução eficaz na prevenção ou na correção de hipovitaminose D, sendo a D₃ mais potente. Os relatos sobre toxicidade são escassos. Existe proporcionalidade direta entre a dose administrada e o nível sérico de 25(OH)D obtido. Quanto maior o valor de IMC menor o nível sérico de 25(OH)D obtido.

Conclusão: A vitamina D tem funções fisiológicas no organismo humano, nomeadamente no metabolismo ósseo, no sistema imunitário, cardiovascular e na síntese de insulina. Este estudo demonstrou que a suplementação de vitamina D é eficaz no aumento do nível sérico de 25(OH)D, apresentando maior potência na forma de colecalfiferol. Assim, pode ser preferível suplementar com colecalfiferol em vez de ergocalciferol. Este conhecimento contribui para uma decisão mais informada dos profissionais de saúde sobre a suplementação de vitamina D.

Palavras-Chaves: vitamina D, colecalfiferol, ergocalciferol, suplementação.

Abstract

Introduction: Vitamin D plays an important role in the regulation of physiological processes and has been associated with several pathologies. This vitamin has two biological precursors, vitamin D₂ (ergocalciferol) and vitamin D₃ (cholecalciferol). With the increase of its consumption in Portugal, it's pertinent to acquire knowledge about this vitamin and clarify the effectiveness of its supplementation.

Objetives: To characterize vitamin D, its mechanism of action in human body and blood levels assessment. To evaluate the effectiveness of vitamin D supplementation on calcidiol [25(OH)D] serum level.

Materials and methods: The electronic search was performed in the Pubmed database, including articles published from 2009 to 2019. For the systematic review, the methodology used was based on the Key Items for Reporting Systematic Reviews and Meta-analyzes guidelines.

Results: The main source of this vitamin is sunlight and its levels in human body are estimated mainly by the measurement of 25(OH)D metabolite which is a good indicator of vitamin D status in individuals. Vitamin D₂ or D₃ supplementation is an effective solution in prevention or correction of hypovitaminosis D, with D₃ being the most potent. Reports of toxicity are rare. There is a direct proportionality between the administered dose and the circulating 25(OH)D level. High Body Mass Index values are related to lower 25 (OH) D serum level after supplementation.

Conclusions: Vitamin D has physiological functions in human body, namely related to bone metabolism, immune system, cardiovascular and insulin synthesis. This study demonstrated that vitamin D supplementation is effective in increasing the 25(OH)D serum level, presenting higher potency in the form of cholecalciferol. Hence, supplementation with cholecaliferol may be preferable to ergochalciferol. This knowledge contributes to a more informed decision by health professionals about vitamin D supplementation.

Keywords: vitamin D, cholecalciferol, ergocalciferol, supplementation.

Índice Geral

Lista de Abreviaturas.....	7
Nota Introdutória	10
1. Vitamina D – Estado da Arte	10
1.1. Caracterização da vitamina D	10
1.2. Propriedades físico-químicas da vitamina D e seus metabolitos	11
1.3. Fontes de vitamina D	13
1.3.1. Fonte Endógena	13
1.3.2. Fonte Exógena	15
1.3.3. Alimentos Funcionais (Fortificados/Enriquecidos).....	17
1.4. Cinética da vitamina D	19
1.4.1. Absorção.....	19
1.4.2. Distribuição	20
1.4.3. Metabolização.....	21
1.4.4. Excreção	24
1.5. Mecanismo de ação da vitamina D	25
1.5.1. Vitamina D e o metabolismo ósseo	26
1.5.2. Regulação hormonal do nível sérico de cálcio e de fosfato	27
1.5.3. Vitamina D e o sistema imunitário	29
1.5.4. Vitamina D e o sistema cardiovascular	31
1.5.5. Vitamina D e a insulina	32
1.6. Necessidades diárias recomendadas de vitamina D.....	33
1.7. Doseamento da vitamina D.....	34
1.7.1. Doseamento do 25(OH)D.....	36
1.7.2. Doseamento do $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$	39
1.7.3. Doseamento do $24\text{R},25(\text{OH})_2\text{D}$	39
1.7.4. Padronização dos métodos de análise da vitamina D.....	40
1.7.5. Critérios para a monitorização sérica de vitamina D.....	41
1.8. Toxicidade por vitamina D	42
1.8.1. Definição e Classificação	42
1.8.2. Etiologia	43
1.8.3. Manifestações Clínicas	44

1.8.4.	Tratamento.....	45
1.9.	Hipovitaminose D.....	46
1.9.1.	Definição e Classificação.....	46
1.9.2.	Epidemiologia.....	48
1.9.3.	Etiologia.....	50
1.9.4.	Manifestações Clínicas.....	54
1.9.5.	Complicações.....	55
1.9.6.	Prevenção e Tratamento.....	56
2.	Revisão Sistemática.....	62
2.1.	Objetivo e Questão para Investigação.....	62
2.2.	Material e Métodos.....	62
2.3.	Critérios de Elegibilidade.....	63
2.3.1.	Critérios de Inclusão.....	63
2.3.2.	Critérios de Exclusão.....	63
2.4.	Fontes de Informação.....	63
2.5.	Resultados.....	64
2.5.1.	Seleção de estudos.....	64
2.6.	Discussão.....	72
2.7.	Limitações.....	74
3.	Conclusão.....	75
4.	Trabalhos Futuros.....	77
5.	Bibliografia.....	78
	Anexos.....	

Índice de Figuras

Figura 1 – Estrutura química do ergosterol, pré-vitamina D ₂ e vitamina D ₂	11
Figura 2 – Estrutura química do 7-dihidrocolesterol, pré-vitamina D ₃ e vitamina D ₃ ...	12
Figura 3 – Estrutura química do calcidiol [(25(OH)D ₂ (à esquerda) e 25(OH)D ₃ (à direita)].	12
Figura 4 – Estrutura química do calcitriol [25(OH) ₂ D ₂ (à esquerda) e 25(OH) ₂ D ₃ (à direita)].	13
Figura 5 – Absorção da radiação ultravioleta pelas camadas da pele.	14
Figura 6 – Percurso da vitamina D no organismo humano, desde a sua absorção passando pela metabolização até à excreção.	25
Figura 7 – Efeito da vitamina D na absorção do cálcio a nível intestinal.	26
Figura 8 – Influência da vitamina D na reabsorção do cálcio e do fosfato a nível renal.	27
Figura 9 – Regulação hormonal, pela vitamina D, do nível sérico de cálcio.	28
Figura 10 – Ação da vitamina D nas células do sistema imunitário.....	30
Figura 11 – Níveis séricos de vitamina D em função das estações do ano.	49
Figura 12 – Etiologia da hipovitaminose D.....	53
Figura 13 – Fluxograma do processo de pesquisa e seleção dos dados com as diferentes fases	64
Figura 14 – Número de estudos com o respetivo nível de evidência das conclusões mencionadas.	74

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Os 10 alimentos com maior quantidade de vitamina D em Portugal.	16
Tabela 2 – Os 10 alimentos com maior quantidade de vitamina D nos EUA.	17
Tabela 3 – Alimentos funcionais enriquecidos com vitamina D na Finlândia e EUA... 18	
Tabela 4 – Enzimas, transportadores e alvos da vitamina D e seus metabolitos.....	22
Tabela 5 – Exemplos de interações medicamentosas com a vitamina D e seus metabolitos.	23
Tabela 6 – Valores de referência para a ingestão de vitamina D.	34
Tabela 7 – Vantagens e desvantagens dos métodos de análise utilizados no doseamento da vitamina D.....	35
Tabela 8 – Vantagens e desvantagens do método de imunoensaio e LC-MS/MS no doseamento dos metabolitos da vitamina D.	40
Tabela 9 – Situações clínicas para o doseamento da 25(OH)D na criança com idade superior a 10 anos e no adulto.	42
Tabela 10 – Sinais e sintomas associados à toxicidade por vitamina D.....	44
Tabela 11 – Medicamentos utilizados na terapêutica de toxicidade por vitamina D.	45
Tabela 12 – Classificação do nível sérico de 25(OH)D.	47
Tabela 13 – Classificação do nível sérico de 25(OH)D em Portugal.....	47
Tabela 14 - Recomendação sobre a suplementação de vitamina D.....	56
Tabela 15 – Medicamentos não genéricos com vitamina D, autorizados em Portugal, respetiva forma farmacêutica, dosagem e classificação quanto à dispensa. 57	
Tabela 16 – Elementos do critério PECO utilizados na pesquisa eletrónica.....	62
Tabela 17 – Quadro resumo dos artigos selecionados onde se destaca o desenho, variáveis de estudo, duração da intervenção, dose administrada e principais resultados.	65

Lista de Abreviaturas

1α,25(OH)₂D	Calcitriol
1α,25(OH)D₃	Alfacalcidol
1α,₂₅(OH)D₂	Doxercalciferol
1α,25(OH)₂D₂	Paricalciferol
25(OH)D	Calcidiol
3-epi-25(OH)D₃	Epímero C3 da vitamina D ₃
7-DHC	7-dihidrocoleciferol
Ac	Anticorpo
AI	<i>Adequate Intake</i>
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ANF	Associação Nacional de Farmácias
APC	<i>Antigen-Presenting Cell</i> (Células apresentadoras de antígenos)
ASAE	Autoridade de Segurança Alimentar e Económica
Ca	Cálcio
CCMSNS	Centro de Controlo e Monitorização do Sistema Nacional de Saúde
CD	<i>Cluster Determinant</i>
CEBM	<i>Centre for Evidence-Based Medicine</i>
CLIA	<i>Chemiluminescence immunoassay</i> (Quimioluminescência)
CNP	Código Nacional do Produto
CO	Monóxido de carbono
CPBA	<i>Competitive Protein-binding assay</i> (Ensaio de ligação competitiva às proteínas)
CYP	Citocromo
D₂	Ergocalciferol
D₃	Colecalciferol
DCI	Denominação Comum Internacional
DDR	Dose Diária Recomendada
DEQAS	<i>The Vitamin D External Quality Assessment Scheme</i>
DGAV	Direção-Geral de Alimentação e Veterinária
DGS	Direção-Geral da Saúde
DRI	<i>Dietary Reference Intakes</i> (Ingestão diária de referência)
DCV	Doença Cardiovascular

EAR	<i>Estimated Average Requirement</i>
ELISA	<i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i> (Ensaio de imunoabsorção enzimática)
EU	<i>European Union</i> (União Europeia)
EUA	Estados Unidos da América
FGF 23	Fator de crescimento de fibroblastos tipo 23
FPS	Fator de Proteção Solar
HPLC	<i>High performance liquid chromatography</i> (Cromatografia líquida de alta precisão)
IFN	Interferão
IL	Interleucina
IMC	Índice de Massa Corporal
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
INSA	Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge
IOM	<i>Institute of Medicine</i>
IRC	Insuficiência renal crónica
JCTLM	<i>Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine</i>
LC	<i>Liquid Chromatography</i> (Cromatografia líquida)
MeSH	<i>Medical Subject Heading</i>
MHC	Major de histocompatibilidade
MNSRM	Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MS	<i>Mass Spectrometry</i> (Espetrometria de massa)
MSRM	Medicamento Sujeito a Receita Médica
NA	Não aplicável
NCX	Na^+ - Ca^{2+} <i>exchanger</i>
NIST	<i>US National Institute of Standards and Technology</i>
NO₂	Dióxido de Azoto
NPC1L1	<i>Niemann-Pick C1-Like 1</i>
NPT	<i>Sodium Phosphate Cotransporter</i>
O₃	Ozono
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAI	<i>Plasminogen activator inhibitor</i> (Inibidor da atividade do Plasminogénio)
PMCA_{1b}	<i>Plasma Membrane Ca²⁺ ATPase 1b</i>

PO₄	Fosfato
PortFIR	Plataforma Portuguesa de Informação Alimentar
PRISMA	Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises
PTH	<i>Parathyroid hormone</i> (Hormona paratiroideia)
RIA	Radioimunoensaio
SO₂	Dióxido de Enxofre
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
SR-BI	<i>Scavenger Receptor class B type I</i>
TCA	Tabela da Composição de Alimentos
Th	<i>T helper</i>
TNF	Fator de Necrose Tumoral
Treg	T reguladores
TRPV	<i>Transient Receptor Potential Vanilloid</i>
UI	Unidade internacional
UL	<i>Tolerable Upper Intake Level</i> (Nível máximo tolerável)
UV	Ultravioleta
UVA	Ultravioleta do tipo A
UVB	Ultravioleta do tipo B
UVC	Ultravioleta do tipo C
Vd	Volume Aparente de distribuição
VDBP	Proteína de ligação da vitamina D
VDR	Recetor da vitamina D
VDSP	<i>Vitamin D Standardization Program</i>

Nota Introdutória

Nos últimos anos, tem-se verificado um aumento significativo do interesse na vitamina D, tendo-se tornado um tópico mediático, muito discutido pelos profissionais de saúde e pelos cidadãos em geral. Questões como a importância fisiológica da vitamina D, complicações associadas ao seu défice, necessidade de rastreio dos níveis séricos, e sua suplementação, vêm sendo amplamente debatidos. Este trabalho pretende sistematizar o conhecimento científico relevante sobre esta temática, nomeadamente através da caracterização da vitamina D, seu papel no organismo, monitorização dos níveis plasmáticos e respetivas implicações, bem como, refletir sobre a questão da suplementação. Neste aspeto particular, foi realizada uma revisão sistemática centrada na questão da eficácia da suplementação no aumento dos níveis plasmáticos de vitamina D.

Esta monografia encontra-se dividida em cinco secções. Na Secção 1 encontra-se a revisão da literatura realizada sobre a temática da vitamina D. As principais palavras chave utilizadas nesta pesquisa foram: “vitamin D”, “cholecalciferol”, “25(OH)D”, “supplementation”, “metabolism”, “hypovitaminosis”, “toxicity” e “measurement” na base de dados Pubmed. Foram incluídos artigos desde 2009 até 2019, inclusive, alargando a pesquisa até 1992, relativamente à toxicologia da vitamina D. Na segunda secção é desenvolvida a revisão sistemática sobre a eficácia da suplementação de vitamina D em humanos, no aumento dos níveis plasmáticos. Na secção 3 apresentam-se as conclusões obtidas com a elaboração desta monografia e sugestões de trabalhos futuros na secção 4. Por fim, a secção 5 contempla a listagem da bibliografia utilizada.

1. Vitamina D – Estado da Arte

1.1. Caracterização da vitamina D

A vitamina D, é uma vitamina com características específicas e ímpares sendo a única vitamina sintetizada pelo organismo e considerada uma pró-hormona. É consensual que o termo “vitamina D” se refere a um grupo de pró-hormonas lipossolúveis, que apresenta dois principais precursores biológicos inertes: vitamina D₂ (ergocalciferol) e vitamina D₃ (colecalfiferol) (Wilson, Tripkovic, Hart, & Lanham-New, 2017; Zhang & Naughton, 2010). Esta vitamina pode ter origem endógena por síntese cutânea (D₃) ou exógena, pela dieta e/ou suplementação (D₃ e D₂).

1.2. Propriedades físico-químicas da vitamina D e seus metabolitos

A vitamina D é classificada quimicamente como secosteroide, ou seja, na sua estrutura química exibe um anel aberto. Os dois isômeros da vitamina D (vitamina D₂ e vitamina D₃) resultam de reação fotoquímica, embora com origem em precursores diferentes. Como tal, apresentam estruturas químicas semelhantes, mas não iguais (Jäpelt & Jakobsen, 2013; Norman, 2012). A principal diferença estrutural verifica-se na cadeia lateral. A vitamina D₂ (C₂₈H₄₄O; massa molecular 396,65 g/mol) possui a cadeia lateral do ergosterol (Figura 1) enquanto que a vitamina D₃ (C₂₇H₄₄O; massa molecular 384,64 g/mol) possui cadeia lateral do colesterol (Figura 2). No ergosterol (precursor da vitamina D₂) verifica-se a presença de uma ligação dupla entre o carbono 22 e o carbono 23 e a adição de um grupo metil no carbono 24 (Jäpelt & Jakobsen, 2013; Norman, 2012). No processo de síntese da vitamina D₂ as características estruturais, anteriormente mencionadas, permanecem inalteradas até à obtenção do ergocalciferol (vitamina D₂), como se verifica na Figura 1.

Tanto o ergocalciferol (logP 8,89) como o colecalciferol (logP 7,5) são lipossolúveis, com uma solubilidade em água de 0,000433 mg/mL e 0,00038 mg/mL, respetivamente. De acordo com a ‘regra dos cinco de Lipinski’, moléculas para administração oral devem ter um logP < 5, idealmente entre 1,35 – 1,8.

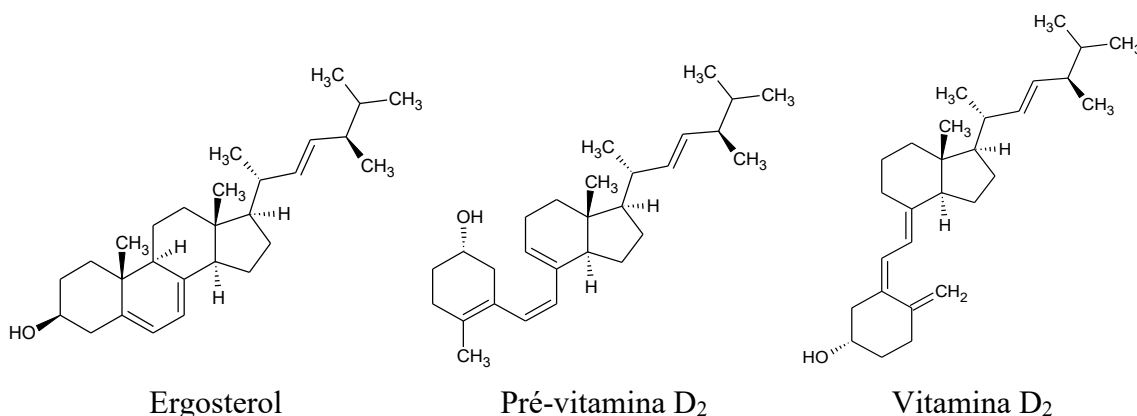


Figura 1 – Estrutura química do ergosterol, pré-vitamina D₂ e vitamina D₂.

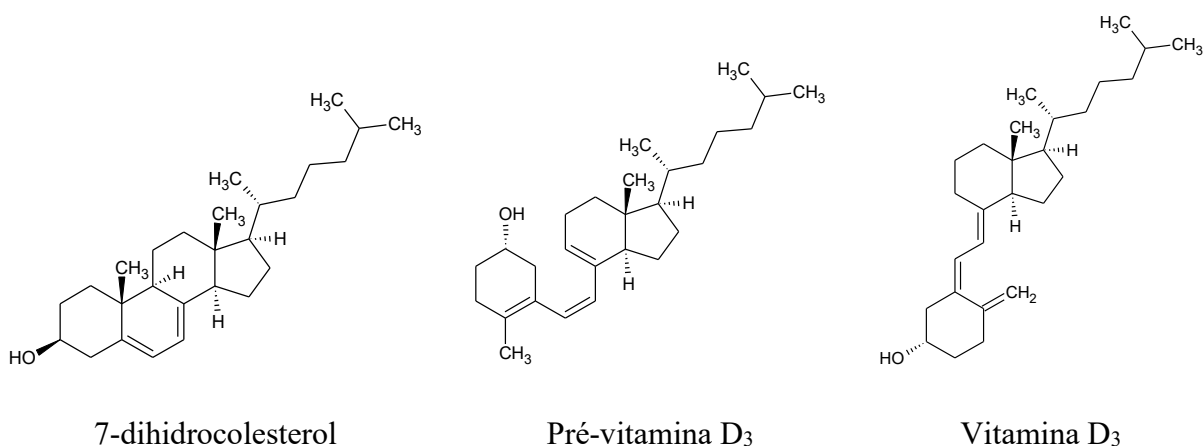


Figura 2 – Estrutura química do 7-dihidrocolesterol, pré-vitamina D₃ e vitamina D₃.

A vitamina D tem dois principais metabolitos: o calcidiol (também designado por calcifediol) (25(OH)D₂ e 25(OH)D₃) e o calcitriol (1 α ,25(OH)₂D₂ e 1 α ,25(OH)₂D₃). Ambos os metabolitos são considerados compostos orgânicos da classe dos esteróides e deles derivados.

Na Figura 3 apresenta-se a estrutura do calcidiol (C₂₇H₄₄O₂), cuja massa molecular é de, aproximadamente, 400,64 g/mol. O seu valor de logP é 6 e a solubilidade em água é muito baixa (0,0022 mg/mL).

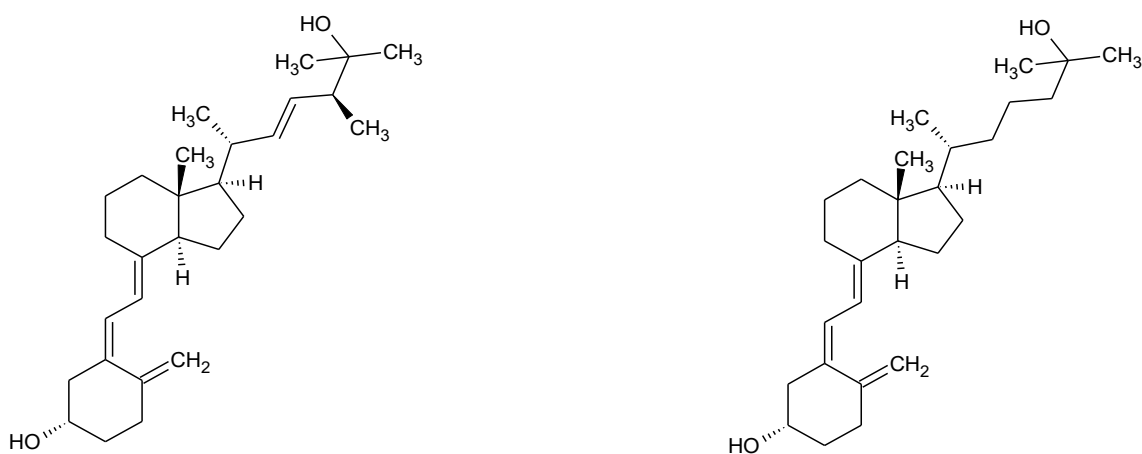


Figura 3 – Estrutura química do calcidiol [(25(OH)D₂ (à esquerda) e 25(OH)D₃ (à direita)].

Na Figura 4 encontra-se o calcitriol (C₂₇H₄₄O₃), metabolito ativo da vitamina D, de massa molecular aproximada igual a 416,64 g/mol. O logP 5 mostra que esta molécula tem um coeficiente de partilha óleo/água ligeiramente inferior ao calcidiol (logP 6). Não obstante, é, igualmente, uma molécula insolúvel em água (0,0067 mg/mL).

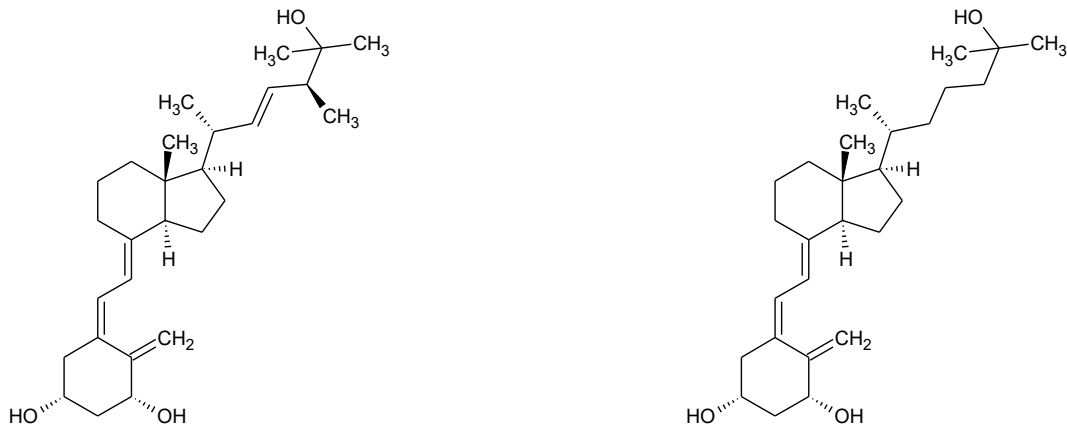


Figura 4 – Estrutura química do calcitriol [$25(\text{OH})_2\text{D}_2$ (à esquerda) e $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (à direita)].

1.3. Fontes de vitamina D

A vitamina D é necessária para manter as células, a pele, os ossos, os dentes e os nervos saudáveis através do equilíbrio homeostático de cálcio, magnésio e fosfato. O nível sérico ótimo de vitamina D pode ser conseguido por via endógena, através da síntese cutânea ou por via exógena.

A vitamina D_2 , proveniente do ergosterol, é sintetizada por ação da radiação ultravioleta do tipo B (UVB) incidente sobre as plantas e os fungos, pelo que, o ser humano apenas a consegue obter de forma exógena.

No ser humano, a vitamina D_3 (colecalfiferol) é maioritariamente de origem endógena, podendo também ser obtida através da dieta.

1.3.1. Fonte Endógena

No Homem, a fonte de vitamina D com maior expressão é a endógena, que representa entre 80 a 90% da produção de vitamina D, na forma de colecalfiferol (Cashman, 2019; Pearce & Cheetham, 2010). Devido a esta característica peculiar a vitamina D é diversas vezes designada como a “vitamina do sol”.

A sua síntese é iniciada a partir do precursor esteroide, 7-dihidrocolecalfiferol (7-DHC), presente na epiderme, que sofre uma reação não enzimática com a exposição à radiação UVB (comprimento de onda de 290-315 nm). O 7-DHC absorve a radiação UVB, incidente sob a pele, e é convertido em pré-vitamina D_3 . Na pele, a pré-vitamina D_3 é rapidamente convertida em vitamina D_3 pelo processo de isomerização térmica (Tsiaras & Weinstock, 2011; Wilson *et al.*, 2017; Zhang & Naughton, 2010). Contudo, quando ocorre uma exposição excessiva à radiação UVB, a pré-vitamina D_3 é convertida

em metabolitos inativos, o taquisterol e o lumisterol. (Jäpelt & Jakobsen, 2013; Zhang & Naughton, 2010).

A radiação solar é composta pela luz infravermelha, luz visível e pela radiação ultravioleta (UV). No caso da radiação UV, com comprimento de onda entre 100 a 400 nm, é subdividida em três tipos: tipo A, 315 – 400 nm (UVA), tipo B, 290 – 315 nm (UVB) e tipo C, 200 – 290 nm (UVC). A quantidade de radiação UV que incide sob a superfície terrestre varia ao longo do dia. A radiação UVA encontra-se presente constantemente desde o nascer até ao por do sol, enquanto que a transmissão da radiação UVB tem maior intensidade ao meio-dia. A radiação UVC não atinge a superfície da Terra, uma vez que é filtrada pela camada de ozono (O₃).

A penetração da radiação UV na pele depende das características das próprias radiações. A radiação UVC (a de menor comprimento de onda) não penetra no estrato córneo, no entanto as radiações UVB e UVA apresentam esta capacidade (Figura 5). A radiação UVB penetra no estrato córneo até à epiderme ao passo que a radiação UVA atinge a derme, camada intermédia da pele, localizada abaixo da epiderme, penetrando mais profundamente o estrato córneo do que a radiação UVB. A radiação é absorvida pelos cromóforos (moléculas presentes na pele que absorvem a luz) e transferida em energia que origina calor ou reações fotoquímicas, como o caso da síntese cutânea de vitamina D (Baron & Suggs, 2014).

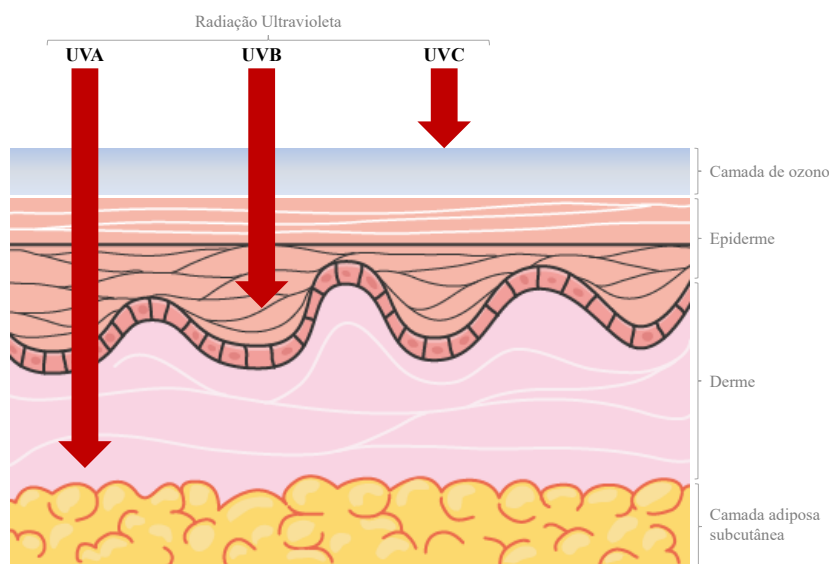


Figura 5 – Absorção da radiação ultravioleta pelas camadas da pele (construída com recurso ao programa SERVIER MEDICAL ART).

Um indivíduo jovem saudável com pele clara exposta ao sol num dia com nível de radiação UV alto, durante 20 minutos, pode produzir até 12.000 Unidade Internacional (UI) (Afrozul & Chareles, 2015). No Reino Unido, na época de verão, duas a três exposições solares por semana, durante 20 a 30 minutos, são consideradas suficientes para obter o nível sérico de vitamina D adequado. Porém, estas situações não são transversais a todos os indivíduos, sendo necessário dar especial atenção a indivíduos de pele escura (dado que a melanina é um fator que influencia a produção endógena de vitamina D) e idosos (pela diminuição da concentração do 7-DHC) que necessitam de uma exposição solar mais prolongada (2 a 10 vezes mais) que os indivíduos jovens, de pele clara, para produzirem a mesma quantidade de vitamina D₃ (Pearce & Cheetham, 2010). No inverno, em latitudes superiores a 33° não ocorre síntese cutânea de vitamina D₃ (Holick *et al.*, 2011; Hossein-Nezhad & Holick, 2013). Alguns autores sugerem que uma exposição solar de 5 a 30 minutos entre as 10:00 e as 15:00 horas, pelo menos duas vezes por semana, no rosto, braços, pernas ou costas, sem protetor solar, promove uma síntese de vitamina D adequada (National Institutes of Health, 2019).

Em suma, deve ter-se em consideração que o tempo de exposição à radiação solar necessário para se obter o nível de vitamina D adequado, depende da hora do dia, latitude, estação do ano e pigmentação da pele.

1.3.2. Fonte Exógena

As fontes exógenas de vitamina D incluem a ingestão de alimentos, normais ou fortificados e a administração de medicamentos ou de suplementos alimentares.

A vitamina D disponível em medicamento e suplemento alimentar será abordada na secção 1.9.6.

A partir da dieta normal também é possível obter vitamina D, no entanto poucos alimentos da nossa rotina alimentar contêm na sua constituição esta vitamina, pelo que acabam por passar despercebidos. Desta forma, torna-se relevante ter conhecimento sobre os alimentos que apresentam maior teor em vitamina D, com vista a desenvolver uma dieta equilibrada. Os alimentos mais ricos em vitamina D₃ são os peixes gordos (por exemplo salmão, atum e sardinha), óleo de fígado de bacalhau e gema de ovo (Wilson *et al.*, 2017; Zhang & Naughton, 2010). No caso da vitamina D₂ a sua maior fonte são os cogumelos. No entanto, as tabelas de referência, contendo informação sobre o teor de vitamina D (D₃ e D₂) em diversos alimentos, variam com a entidade que as elabora.

Em Portugal, esta informação pode ser obtida através da Tabela da Composição de Alimentos (TCA), que contém a composição dos alimentos consumidos em Portugal. Reúne informação sobre Energia, Macroconstituintes, Ácidos Gordos, Colesterol, Vitaminas e Minerais. Inicialmente, esta ferramenta era disponibilizada em documento, mas a partir do ano de 2015 a TCA encontra-se *online*, acessível através da Plataforma Portuguesa de Informação Alimentar (PortFIR). A atualização da plataforma é coordenada pelo Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA) em parceria com a Associação Portuguesa de Identificação e Codificação de Produtos (GS1 Portugal). A base de dados referente à vitamina D é expressa em μg de colecalciferol, ou seja, apenas é investigada a composição de vitamina D₃ dos alimentos (Anexo 1). Na Tabela 1 apresentam-se os alimentos com maior teor em vitamina D.

Tabela 1 – Os 10 alimentos com maior quantidade de vitamina D em Portugal (Adaptado Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2015).

Fonte de vitamina D	Composição em vitamina D (100g) [expresso em UI]
Safio cru	3.640
Sardinha Grelhada	1.120
Sardinha Frita	1.000
Sardinha gorda grelhada	920
Truta arco-íris grelhada	880
Sardinha gorda crua	840
Sardinha gorda frita	800
Truta arco-íris crua	760
Goraz grelhado	680
Corvina cozida	640

UI: Unidade Internacional

Por outro lado, nos Estados Unidos da América (EUA), os alimentos analisados diferem dos analisados em Portugal e, contrariamente ao que acontece no nosso país, o método de análise permite distinguir entre vitamina D₂ e vitamina D₃ (Tabela 2). Desta forma, em Portugal deve seguir-se a tabela de referência do INSA.

Tabela 2 – Os 10 alimentos com maior quantidade de vitamina D nos EUA (United States Department of Agriculture (USDA), 2019).

Fonte de vitamina D	Forma de vitamina D	Composição em vitamina D (100g) [expresso em UI]
Óleo de fígado de bacalhau	D ₃	10.000
Cogumelos Maitake crus	D ₂	1.123
Alabote da Gronelândia cru	D ₃	1.097
Cavala salgada	D ₃	1.006
Carpa crua	D ₃	988
Enguia crua	D ₃	932
Salmão em lata	D ₃	859
Truta arco-íris grelhada	D ₃	759
Salmão Chinook fumado	D ₃	685
Salmão Sockeye grelhado	D ₃	670

UI: Unidade Internacional

1.3.3. Alimentos Funcionais (Fortificados/Enriquecidos)

Alimentos funcionais são alimentos que influenciam de forma benéfica as funções do organismo humano, no sentido de melhorar o estado de saúde e bem-estar e reduzir o risco de desenvolvimento de patologias. Os alimentos funcionais não podem ser uma forma farmacêutica como um comprimido ou cápsula, devendo ser um alimento propriamente dito (International Life Sciences Institute, 2002).

No início do século XX, 80 – 90% das crianças no Norte da Europa e no Nordeste dos Estados Unidos da América apresentavam raquitismo, o que levou ao aparecimento de alimentos funcionais, uma vez que foi observado que certos alimentos (por exemplo óleo de fígado de bacalhau) tinham ação de anti raquitismo. Entre 1930 e 1940 surgiram os primeiros alimentos enriquecidos com vitamina D, tais como o leite de vaca, refrigerantes, cerveja e leite creme (Wacker & Holick, 2013).

Considera-se alimentos fortificados, os alimentos aos quais são adicionados um ou mais nutrientes, tais como vitaminas, minerais e oligoelementos por questões de saúde pública, com a finalidade de prevenir ou corrigir deficiências nutricionais (Allen, De Benoist, Dary, & Hurrell, 2006).

Na Europa, em 1940, a Irlanda e o Reino Unido desenvolveram legislação sobre o enriquecimento com vitamina D, tornando-a obrigatória na margarina e na manteiga (Wilson *et al.*, 2017). Porém, no ano de 1950 ocorreu um surto de intoxicação por vitamina D associado aos alimentos fortificados, o que originou um problema de saúde pública em Inglaterra. Na sequência desta situação os alimentos fortificados com vitamina

D foram proibidos no Reino Unido e noutros países do continente europeu (Holick *et al.*, 2011; Pilz *et al.*, 2018; Wacker & Holick, 2013).

Atualmente, na União Europeia existem Regulamentos com a finalidade de harmonizar o enriquecimento alimentar com vitamina D de cariz voluntário. Desta forma, é permitido adicionar vitamina D aos alimentos, na forma de D₂ ou D₃, sendo a sua quantidade expressa em µg (Comissão Europeia, 2009). A adição de vitamina D é mais comum no leite e derivados, bebidas vegetais, em cereais e no pão. No entanto, existem diferentes políticas entre países europeus no que concerne ao enriquecimento dos alimentos com vitamina D de forma voluntária, podendo o nível de enriquecimento variar. Na Finlândia é recomendado o enriquecimento de leite, margarina/manteiga de forma voluntária (Pietinen, Männistö, Valsta, & Sarlio-Lähteenkorva, 2010). Na Alemanha a adição de vitamina D apenas é permitida na margarina (Pilz *et al.*, 2018). No Reino Unido e na Irlanda, a maioria das margarinas e manteigas são enriquecidas com vitamina D de forma voluntária, apesar da legislação que obrigava a tal situação ter sido revogada em 2014 (Wilson *et al.*, 2017). Na Finlândia e nos EUA foram desenvolvidas, pelas autoridades reguladoras, orientações relativas ao enriquecimento de alguns alimentos com vitamina D (Pilz *et al.*, 2018). Na Tabela 3 encontram-se listados os principais alimentos funcionais enriquecidos com vitamina D, nos países supracitados.

Tabela 3 – Alimentos funcionais enriquecidos com vitamina D na Finlândia e EUA (Adaptado de Pilz *et al.*, 2018).

Alimentos Funcionais	Finlândia [expresso em UI]	EUA [expresso em UI]
Leite de vaca (250 ml)	100	200
Margarina/manteiga (10 g)	80	30 – 200
Iogurte (100 g)	20 – 40	35-118
Sumo de laranja (125 mL)	50	50
Bebida vegetal (soja, aveia ou amêndoa) (250 mL)	76 – 150	60 – 120
Pão	68	90
Cereais (100 g)	120	40 – 100

1.4. Cinética da vitamina D

1.4.1. Absorção

Sendo a vitamina D lipossolúvel, considera-se que o seu comportamento no organismo é semelhante ao de um lípido. Desta forma, assume-se que a sua absorção, a partir de fonte exógena, ocorre essencialmente no trato gastrointestinal, e requer a presença de bÍlis.

A vitamina D obtida na forma não hidroxilada (colecalfiferol e ergocalciferol), de origem exógena, é solubilizada em micelas e, conseqüentemente, é absorvida pelo epitélio intestinal (Figura 6). No caso das formas hidroxiladas (calcidiol e calcitriol), uma vez que são mais polares, dependem menos da micelização para serem absorvidas pelo epitélio intestinal, estando a sua absorção intestinal facilitada. (Borel, Caillaud, & Cano, 2015; Maurya & Aggarwal, 2017a; Reboul & Borel, 2011). A biodisponibilidade do colecaciferol não parece ser afetada pela coadministração de lípidos (na dieta ou em formulações terapêuticas) nem pela idade (Borel *et al.*, 2015).

Existem poucos estudos que abordam o mecanismo de absorção da vitamina D. No entanto, um estudo efetuado por Reboul *et al.* (2011) com recurso a células intestinais humanas, concluiu que a absorção da vitamina D, pelo epitélio intestinal é favorecida pelo SR-BI (*Scavenger Receptor class B type 1*), CD36 (*Cluster Determinant 36*) e NPC1L1 (*Niemann-Pick C1-Like 1*), proteínas da membrana apical dos enterócitos. Estas proteínas transportadoras encontram-se envolvidas, também, na absorção apical do colesterol, da vitamina E e dos carotenoides. O mesmo estudo, sugere que existem dois mecanismos de passagem da vitamina D pelo epitélio intestinal. No caso da ingestão de vitamina D ocorrer através da dieta, a absorção é mediada por transportador. A fundamentação para a ocorrência deste processo prende-se com o facto da concentração da vitamina D ingerida ser baixa, ou seja, inferior à concentração sérica. Por outro lado, se a vitamina D for obtida por administração de medicamento, a sua absorção ocorre por difusão passiva, uma vez que a concentração ingerida é superior à concentração sérica, criando-se assim um gradiente de concentrações favorável à absorção.

Relativamente à vitamina D₃, aproximadamente, 80% da vitamina ingerida é absorvida no intestino, possuindo desta forma uma elevada biodisponibilidade (Reboul, 2015). O pico máximo de concentração de 25(OH)D, após administração de vitamina D₃, acontece por volta do 5º dia (Chen *et al.*, 2016; De Niet *et al.*, 2018). O calcitriol, quando administrado por via oral, apresenta uma biodisponibilidade oral de 70,6%.

1.4.2. Distribuição

A vitamina D₃ de origem endógena, quando produzida, entra na circulação sanguínea ligando-se à proteína de ligação da vitamina D (VDBP), principal proteína transportadora da vitamina D (Christakos, Dhawan, Verstuyf, Verlinden, & Carmeliet, 2016; Jeon & Shin, 2018).

A vitamina D (D₃ e D₂), na forma não hidroxilada de origem exógena, após ser absorvida no intestino, é libertada no sistema linfático através da incorporação em quilomícrons (Figura 6). Desta forma, a vitamina D é transportada pelo sistema linfático até à circulação sanguínea, onde os quilomícrons sofrem metabolização pela lipoproteína lípase e, por conseguinte, o quilomícron remanescente transporta a vitamina D até ao fígado onde ocorre a metabolização hepática (Brannon, 2012; Keane *et al.*, 2017) dando origem à vitamina D hidroxilada (calcidiol), que também se liga à VDBP e é transportada através da circulação sanguínea (Wimalawansa, 2019).

Relativamente à afinidade entre a vitamina D e a VDBP, esta varia consoante os seus análogos e os respetivos metabolitos (Gallieni *et al.*, 2009; Keane *et al.*, 2017). O colecalciferol apresenta uma ligação à VDBP na ordem dos 50 – 80% enquanto o calcitriol se liga mais extensamente (99%). Entre 85 – 90% dos metabolitos da vitamina D₃ que estão em circulação (calcidiol e calcitriol) estão ligados à VDBP. No entanto a sua afinidade para a albumina é baixa, com uma fração ligada de aproximadamente 15% (Bikle & Schwartz, 2019; Yousefzadeh, Shapses, & Wang, 2014). Os metabolitos da vitamina D₂, devido à sua estrutura química, apresentam baixa afinidade para a VDBP, o que resulta numa eliminação da circulação sanguínea mais rápida e, consequentemente, possuem um tempo de semi-vida curto (Bikle, 2014).

É expectável que as formas não hidroxiladas da vitamina D (ergocalciferol e colecalciferol), sendo lipossolúveis (elevados valores de logP), se distribuam, preferencialmente, pelo tecido adiposo, aumentando assim o seu volume aparente de distribuição (V_d), e concorrendo para um menor nível plasmático destas espécies. Esta teoria parece ser suportada pelos resultados de vários estudos que demonstram que os níveis de calcidiol em indivíduos com elevado IMC, estão diminuídos (Camozzi *et al.*, 2016; Drincic, Fuller, Heaney, & Armas, 2013; Salehpour *et al.*, 2012). Num outro estudo realizado em doentes transplantados renais o colecalciferol revelou um V_d de 237 L (Benaboud *et al.*, 2013).

O calcidiol é o metabolito mais abundante no sangue, com distribuição extravascular reduzida, não acumulando no tecido adiposo (Bikle, 2018). Igualmente, o

Vd do calcitriol (0,49 L/kg) é inferior ao das espécies não hidroxiladas, com pouca distribuição no tecido adiposo, mas com secreção ligeira no leite materno (“DrugBank,” 2019).

1.4.3. Metabolização

A vitamina D é uma pró-hormona lipossolúvel, que, quando obtida, não se encontra na forma biologicamente ativa. Assim, a sua ativação requer dois passos de metabolização, um no fígado e outro no rim, sem os quais estarão comprometidas as suas funções biológicas (Figura 6).

No fígado, ocorre a primeira hidroxilação da vitamina D em 25(OH)D (25(OH)D₂ e 25(OH)D₃), também designado de calcidiol, pelas enzimas 25-hidroxilase hepática mitocondrial (CYP27A1) e 25-hidroxilase hepática microsomal (CYP2R1). Verifica-se que a CYP27A1 tem menor afinidade para a vitamina D₂, do que para a vitamina D₃. Contudo, a CYP2R1 metaboliza de forma equivalente a vitamina D₂ e D₃ (Bikle, 2014; Jeon & Shin, 2018; Wilson *et al.*, 2017). Alguns autores (Bikle, 2014; G. Jones, 2013; Wilson *et al.*, 2017), concluem que a vitamina D₂ é um substrato fraco para a CYP27A1.

O metabolito formado no fígado, o calcidiol, não sendo a forma ativa, é a principal forma da vitamina D em circulação na corrente sanguínea. Uma vez formado, liga-se à VDBP e é transportado para os rins onde sofre o processo de internalização celular no túbulo proximal mediada pelos recetores megalina e cubilina (Wimalawansa, 2019). Aí, ocorre nova hidroxilação, na posição carbono 1, mediada pela 1 α -hidroxilase (CYP27B1). Este processo culmina na obtenção do 1 α ,25(OH)₂D (1 α ,25(OH)₂D₂ e 1 α ,25(OH)₂D₃), designado por calcitriol, forma biologicamente ativa da vitamina D (Jeon & Shin, 2018; Wilson *et al.*, 2017). Para além deste metabolismo renal, o calcidiol é também metabolizado nas células extrarenais (células do músculo liso vascular, colonócitos, monócitos, células dendríticas e linfócitos B) detentoras da enzima 1 α -hidroxilase local (Brannon, 2012; G. Jones, 2013; Zittermann & Gummert, 2010). A atividade da enzima 1 α -hidroxilase, a nível renal, é regulada pela hormona paratiroideia (PTH), pela concentração de cálcio (Ca) e fosfato (PO₄), pelo fator de crescimento dos fibroblastos (FGF23) e pela concentração de 1 α ,25(OH)₂D (Carpenter *et al.*, 2017). A PTH e concentrações baixas de cálcio e de fosfato estimulam a CYP27B1 enquanto que o FGF23 diminui a expressão da CYP27B1 (Jones, 2013; Jones, Prosser, & Kaufmann, 2014). A hidroxilação, a nível renal, pela enzima 1 α -hidroxilase mitocondrial (CYP27B1) ocorre de forma equivalente na vitamina D₂ e na Vitamina D₃, não se

verificando diferenças de afinidade para ambas as moléculas (Bikle, 2014). Uma vez obtido o calcitriol, este liga-se à VDBP e entra na circulação sanguínea, sendo transportado até aos tecidos alvo, onde irá ter, entre outras, a função de regular o metabolismo do cálcio e do fosfato (secção 1.5) (Jeon & Shin, 2018).

Relativamente à concentração plasmática, o $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ apresenta uma concentração 1.000 vezes inferior à concentração plasmática do $25(\text{OH})\text{D}$ (Bikle, 2018; Holick *et al.*, 2011). Resumem-se na Tabela 4 os vários tipos de ligação das moléculas de vitamina D e seus metabolitos (“DrugBank,” 2019; Schuster, 2011).

Tabela 4 – Enzimas, transportadores e alvos da vitamina D e seus metabolitos.

ENZIMAS / TRANSPORTADORES / ALVOS	Ergocalciferol D ₂	Colecalciferol D ₃	Calcidiol	Calcitriol
CYP3A4	Substrato	Substrato	Substrato	Substrato Indutor
CYP2R1 (25-hidroxilase)	Substrato	Substrato	–	–
CYP27A1 (25-hidroxilase)	Substrato	Substrato	–	–
CYP2J2	–	Substrato	–	–
CYP11A1	Substrato	Substrato	–	–
CYP1A1 (24-hidroxilase)	–	Inibidor	–	–
CYP2C8	–	Inibidor	–	–
CYP27B1 (1 α -hidroxilase mitocondrial)	Substrato	–	Substrato	–
CYP24A1 (1 $\alpha,25$ - dihidroxitamina D, ₂₄ - hidroxilase mitocondrial)	Substrato	–	Substrato	Substrato Indutor
Glicoproteína P	Substrato Inibidor	Substrato Inibidor	Substrato Inibidor	Substrato
VDBP	Ligando	Ligando	Ligando	Ligando
VDR (receptor da vitamina D)	Agonista	Agonista	Agonista	Agonista
Canais de cálcio	Indutor	–	–	–

Digno de registo, o facto das 4 espécies moleculares (colecalfiferol, ergocalciferol, calcidiol e calcitriol) serem substrato da CYP3A4. Esta enzima metaboliza cerca de 50% dos fármacos disponíveis, pelo que, o risco de interação estará seguramente aumentado, em particular, com o calcitriol que além de substrato, é indutor daquela enzima (Maeng, Doan, & Yoon, 2018). Adicionalmente, sendo as formas não hidroxiladas da vitamina D e o calcidiol, inibidores da glicoproteína P, aumenta o potencial de interação entre aquelas moléculas e os fármacos que são substratos deste transportador de efluxo. Num estudo conduzido em ratos (Maeng *et al.*, 2018), verificou-

se que a administração oral de $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ alterou a farmacocinética da buspirona, por modulação da CYP3A4 intestinal. A Tabela 5 exemplifica algumas das interações já identificadas (“DrugBank,” 2019).

Tabela 5 – Exemplos de interações medicamentosas com a vitamina D e seus metabolitos.

Fármaco	Formas de Vitamina D e metabolitos			
	Ergocalciferol (D ₂)	Colecalciferol (D ₃)	Calcidiol	Calcitriol (ativo)
Albendazole	–	–	–	↑ metabolismo ^{V-F}
Aminofilina	–	–	–	↑ metabolismo ^{V-F}
Amiodarona	–	↓ metabolismo ^{V-F}	–	↑ metabolismo ^{V-F}
Amitriptilina	–	↓ metabolismo ^{V-F}	–	↑ metabolismo ^{V-F}
Amprenavir	–	↓ metabolismo ^{V-F}	–	–
Atazanavir	–	–	–	↑ metabolismo ^{V-F}
Atenolol	–	↓ metabolismo ^{V-F}	–	–
Azitromicina	–	–	–	↑ metabolismo ^{V-F}
Buspirona	–	↓ metabolismo ^{V-F}	–	↑ metabolismo ^{V-F}
Ciclosporina	–	–	–	↑ metabolismo ^{V-F}
Colestipol	↓ concentração ^{F-V}	↓ concentração ^{F-V}	↓ concentração ^{F-V}	↓ concentração ^{F-V}
Colestiramina	↓ concentração ^{F-V}	↓ concentração ^{F-V}	–	↓ concentração ^{F-V}
Deflazacorte	↓ eficácia ^{F-V}	↓ eficácia ^{F-V}	↓ eficácia ^{F-V}	↓ eficácia ^{F-V}
Escitalopram	–	↓ metabolismo ^{V-F}	–	–
Estradiol	–	–	–	↑ metabolismo ^{V-F}
Hidrocortisona	↓ eficácia ^{F-V}	↓ eficácia ^{F-V}	↓ eficácia ^{F-V}	↓ eficácia ^{F-V}
Orlistato	↓ absorção ⇔ ↓ eficácia ^{F-V}	↓ absorção ⇔ ↓ eficácia ^{F-V}	↓ absorção ⇔ ↓ eficácia ^{F-V}	↓ absorção ⇔ ↓ eficácia ^{F-V}
Prednisolona	↓ eficácia ^{F-V}	↓ eficácia ^{F-V}	↓ eficácia ^{F-V}	↓ eficácia ^{F-V}
Sinvastatina	–	↓ metabolismo ^{V-F}	–	↑ metabolismo ^{V-F}
Teofilina	–	↓ metabolismo ^{V-F}	–	↑ metabolismo ^{V-F}
Tramadol	–	↓ metabolismo ^{V-F}	–	–
Varfarina	–	–	–	↑ metabolismo ^{V-F}
Nº total de fármacos com interações documentadas	139	387	146	353

^{F-V} – Ação do fármaco sobre a vitamina D (ou metabolito). ^{V-F} – Ação da vitamina D (ou metabolito) sobre o fármaco. – sem efeito conhecido. ⇔ equivale a.

1.4.4. Excreção

Após a produção do calcidiol e do calcitriol, são ativados mecanismos para controlar os níveis séricos de ambos os metabolitos. Esta regulação é realizada pelas enzimas 23-hidroxilase e 24-hidroxilase (CYP24A1) com o objetivo de originar moléculas inativas e assim promover a excreção do calcidiol e do calcitriol (Figura 6). A ação da enzima 24-hidroxilase é regulada pelo FGF23 e pela concentração de calcitriol, sendo ativada quando estes dois fatores se encontram em excesso. Atualmente, só está bem estabelecida a evidência relativa à metabolização do 25(OH)D₃ e do 1 α ,25(OH)₂D₃. A 24-hidroxilase converte o 25(OH)D₃ em 24R,25(OH)₂D₃ e o 1 α ,25(OH)₂D₃ em ácido calcitroico, que é excretado pela via biliar. Por outro lado, a 23-hidroxilase metaboliza apenas o 1 α ,25(OH)₂D₃, originando o metabolito 1 α ,25(OH)₂D₃-26,23-lactona (Bikle, 2014; Carpenter *et al.*, 2017; Jeon & Shin, 2018; Jones, 2013; Jones *et al.*, 2014). De referir, que a metabolização da vitamina D₂, nomeadamente o 25(OH)D₂ e o 1 α ,25(OH)₂D₂, pelas enzimas 24-hidroxilase e 23-hidroxilase, ainda não é um processo claro, pelo que não se encontram identificados os seus metabolitos Jones *et al.*, 2014).

O tempo de semi-vida do 25(OH)D₂ é 10 a 12 dias e do 25(OH)D₃ é 20 a 24 dias (Jones *et al.*, 2014; Wimalawansa, 2019), enquanto que o tempo de semi-vida do 1 α ,25(OH)₂D é aproximadamente 4 horas (Holick *et al.*, 2011). O calcitriol sofre recirculação entero-hepática e excreção biliar, contribuindo a excreção fecal com 27% e a excreção renal com 7% para a clearance plasmática que está entre 20 – 30 mL/min, em indivíduos adultos saudáveis (“DrugBank,” 2019).

Quanto ao colecalciferol, a sua excreção também é biliar e pelas fezes, sendo que a sua clearance é elevada em indivíduos transplantados renais (2,5 L/dia), com uma semi-vida na ordem dos 50 dias (Benaboud *et al.*, 2013).

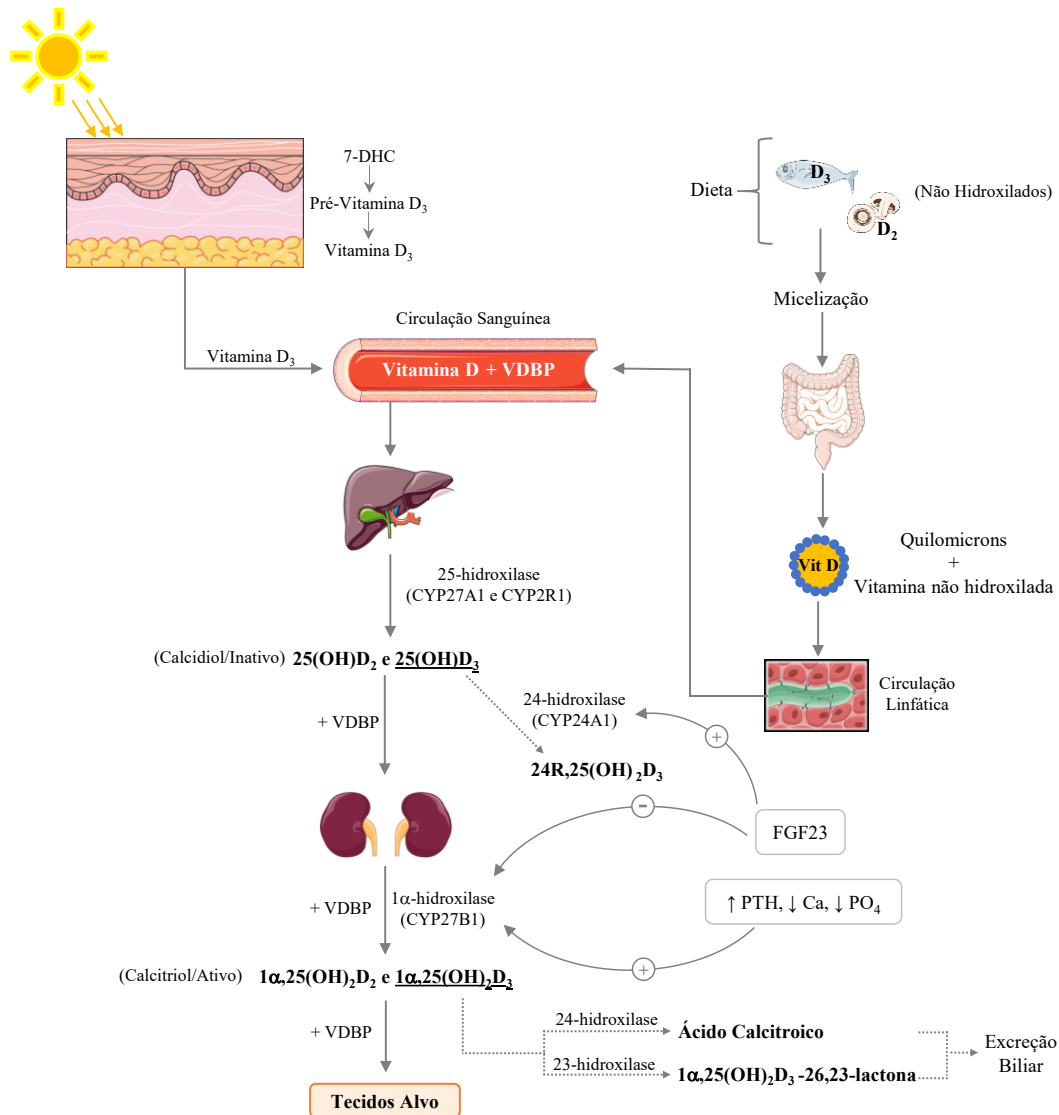


Figura 6 – Percurso da vitamina D no organismo humano, desde a sua absorção passando pela metabolização até à excreção (construída com recurso ao programa SERVIER MEDICAL ART).

1.5. Mecanismo de ação da vitamina D

Uma vez obtida, a forma biologicamente ativa da vitamina D (calcitriol) desempenha funções essenciais no organismo humano. A sua função principal está relacionada com a homeostase óssea, extensamente conhecida, assegurando níveis adequados de cálcio e de fosfato para manter as funções metabólicas e de mineralização óssea (Lockau & Atkinson, 2018). A literatura relata que o recetor da vitamina D (VDR) é expresso em diversos tecidos extra esqueléticos, o que permite admitir que esta vitamina possui funções não esqueléticas, clinicamente relevantes. Adicionalmente, a confirmação de que as células do sistema imunitário, do sistema cardiovascular e do pâncreas possuem a enzima 1α-hidroxilase, sustenta o facto da vitamina D apresentar funções não esqueléticas.

1.5.1. Vitamina D e o metabolismo ósseo

A vitamina D tem um papel fundamental na regulação hormonal da homeostase do cálcio e do fósforo desde o nascimento. Atua essencialmente em três órgãos principais: intestino, rins e osso. A ação desta vitamina no metabolismo ósseo depende da sua ligação ao VDR (Carpenter *et al.*, 2017; Gallieni *et al.*, 2009).

A nível intestinal o $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ promove a absorção de cálcio e de fósforo. No duodeno, quando a ingestão de cálcio está diminuída, o $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ aumenta a expressão do canal de cálcio da membrana apical TRPV6 (*transient receptor potential vanilloid 6*) e promove a ligação do cálcio à proteína transportadora intracelular, a calbindina- $\text{D}_{9\text{K}}$, estimulando, desta forma, o transporte transcelular do cálcio (Figura 7). Posteriormente, o cálcio sofre extrusão para o fluido extracelular pela membrana basolateral através da $\text{PMCA}_{1\text{b}}$ (*plasma membrane Ca^{2+} ATPase 1b*) (Christakos *et al.*, 2016; Goltzman, 2018). No caso de elevada ingestão de cálcio, o mecanismo de ação é paracelular, que é regulado pelo $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$. Este promove a absorção intestinal do fósforo através do aumento da expressão do transportador do fósforo presente no intestino (NPT2B) (Carpenter *et al.*, 2017; Gallieni *et al.*, 2009; Sabbagh *et al.*, 2009).

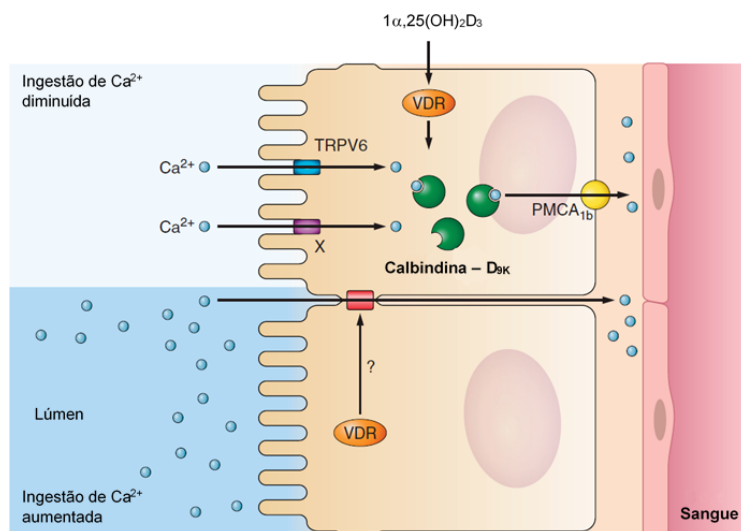


Figura 7 – Efeito da vitamina D na absorção do cálcio a nível intestinal (Adaptado de Christakos *et al.*, 2016).

Nos rins, mais concretamente no túbulo distal renal, o $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ promove a reabsorção de cálcio filtrado. O mecanismo ativo de reabsorção transcelular do cálcio, é regulada pela TRPV5 (Figura 8). No citoplasma, o cálcio liga-se às proteínas calbindina- $\text{D}_{9\text{K}}$ e calbindina- $\text{D}_{28\text{K}}$, que o transportam até NCX1 (Na^+ - Ca^{2+} *exchanger* 1) e $\text{PMCA}_{1\text{b}}$, presentes na superfície apical, pelas quais sofre extrusão para a circulação sanguínea (Goltzman, 2018).

No que respeita ao fosfato, o aumento da PTH promove a degradação dos lisossomas e a internalização dos co-transportadores do sódio-fosfato, NPT2a (*Sodium Phosphate Cotransporter 2a*) e NPT2c, reduzindo, assim, a reabsorção do fosfato no túbulo proximal. O aumento do $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ origina uma maior libertação, a partir dos osteócitos, do FGF23 que promove a excreção de fosfato na urina e diminui os transportadores do ião fosfato (NPT2a e NPT2c), limitando, também, a sua reabsorção no túbulo proximal (Carpenter *et al.*, 2017; Christakos *et al.*, 2016; Goltzman, 2018).

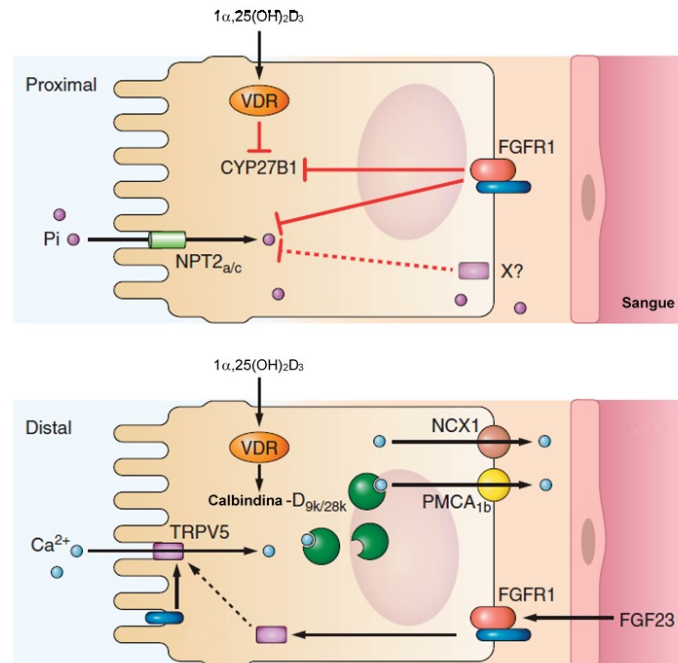


Figura 8 – Influência da vitamina D na reabsorção do cálcio e do fosfato a nível renal (Adaptado de Christakos *et al.*, 2016).

1.5.2. Regulação hormonal do nível sérico de cálcio e de fosfato

O aumento da concentração sérica de cálcio no organismo, pela absorção no intestino e reabsorção no rim, contribui para a mineralização óssea. No entanto, este aumento tem impacto no mecanismo de libertação da PTH pela glândula paratiroide, uma vez que ativa o sensor de retenção do cálcio presente na glândula. Desta forma o aumento de cálcio extracelular, inibe a libertação da PTH pelo que existe diminuição da PTH na circulação sanguínea e, por conseguinte, diminuição da concentração de $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ (Goltzman, 2018; Wimalawansa, 2012).

Em situações de hipocalcémia, quando existe diminuição do nível sérico de cálcio, há aumento da libertação de PTH pela glândula paratiroide (Figura 9). Este aumento vai induzir a enzima 1α -hidroxilase estimulando a metabolização do calcidiol em calcitriol. Por conseguinte, o aumento do nível sérico do $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ tem efeito positivo na

absorção de cálcio a nível intestinal. Por outro lado, o aumento do nível sérico do $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ apresenta efeito na redução do nível sérico de PTH, fator este que promove a reabsorção de fosfato no rim. O aumento do $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ e da PTH estimula a produção de osteoclastos que promovem a reabsorção óssea, dando origem a uma elevação dos níveis séricos de cálcio (Goltzman, 2018; Wimalawansa, 2012).

Assim, é possível afirmar que a vitamina D contribui para uma concentração plasmática constante dos iões cálcio e fosfato, em níveis que permitam a mineralização óssea (Christakos *et al.*, 2016).

Em suma, a existência de uma deficiência em vitamina D poderá induzir anomalias no metabolismo ósseo, o que contribuirá para o desenvolvimento de doenças ósseas, tais como raquitismo, osteomalacia e osteoporose.

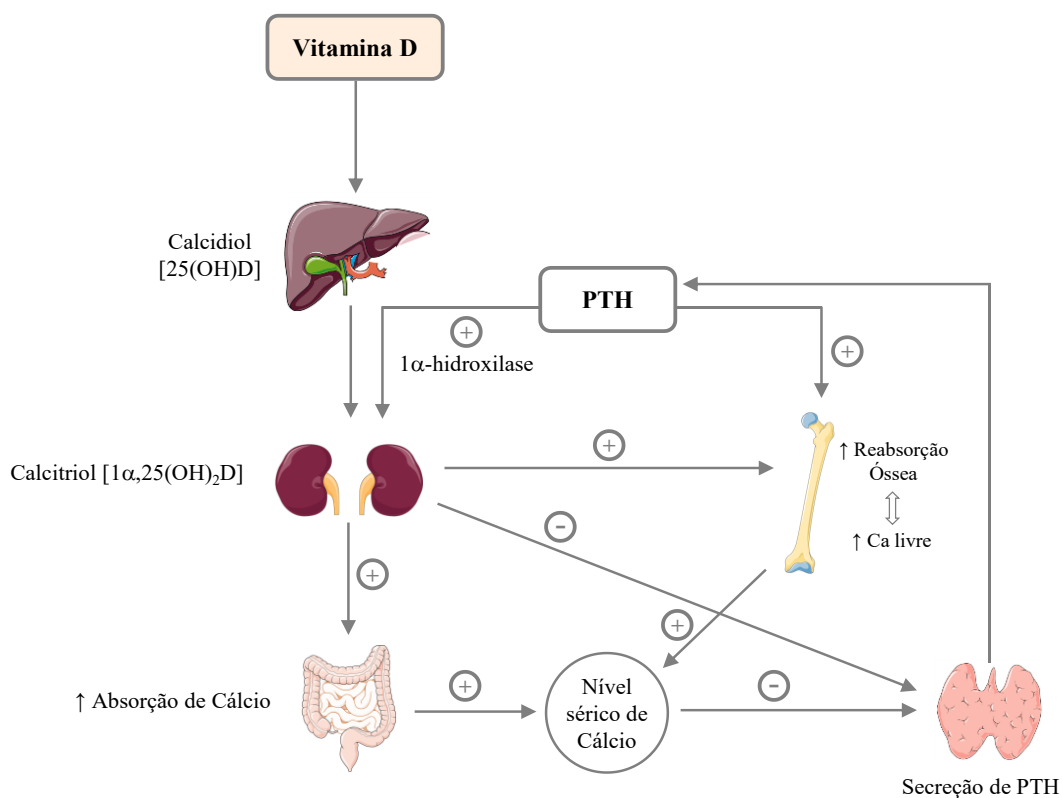


Figura 9 – Regulação hormonal, pela vitamina D, do nível sérico de cálcio (construída com recurso ao programa SERVIER MEDICAL ART).

1.5.3. Vitamina D e o sistema imunitário

A investigação científica constante sobre o mecanismo de ação da vitamina D no organismo humano, permitiu concluir que esta vitamina tem funções no sistema imunitário, devido aos efeitos imunomoduladores que apresenta. O calcitriol tem a capacidade de regular a resposta imunológica pela imunidade inata e pela adaptativa, mas em sentidos opostos (Bizzaro, Antico, Fortunato, & Bizzaro, 2017; Christakos *et al.*, 2016; Gil, Plaza-Diaz, & Mesa, 2018).

A imunidade inata consiste numa resposta imediata de defesa do organismo humano a um estímulo agressor, com especificidade de largo espectro, uma vez que reconhece estruturas moleculares existentes em diferentes agentes patogénicos. Este sistema envolve o mecanismo de fagocitose efetuado pelos macrófagos. A imunidade adaptativa é uma resposta do organismo humano mais tardia com especificidade restrita, porque apenas reconhece antígenos específicos. Este sistema é constituído pelos linfócitos B e T (Iwasaki & Medzhitov, 2010). O complexo *major* de histocompatibilidade do tipo II (MHC-II) é expresso na superfície celular das células dendríticas. Estas células, para além de estarem na génese da resposta imunológica primária face à invasão por agentes estranhos, e assim garantirem a imunidade inata, têm a função de apresentar os antígenos aos linfócitos T que reconhecem os antígenos associados a moléculas do MHC (Bscheider & Butcher, 2016).

O VDR encontra-se expresso nas células do sistema imunitário, mais especificamente nos monócitos e nas células dendríticas, com expressão intracelular. Porém, nos linfócitos T e B, essa expressão é reduzida. Estas células, expressam também a enzima 1α -hidroxilase que metaboliza o calcidiol, no seu metabolito ativo, calcitriol (Bizzaro *et al.*, 2017; Gil *et al.*, 2018; Hewison, 2010; Prietl, Treiber, Pieber, & Amrein, 2013; Zmijewski, 2019).

O calcitriol induz a diferenciação e a capacidade fagocítica dos macrófagos, promovendo desta forma o seu mecanismo de ação (Gil *et al.*, 2018; Hewison, 2010; Zittermann & Gummert, 2010). No entanto, o calcitriol inibe as citocinas inflamatórias segregadas pelos macrófagos, nomeadamente as interleucinas 1, 6 e 12 (IL-1, IL-6 e IL-12) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). O calcitriol, também, regula os monócitos e as células dendríticas inibindo a proliferação e a diferenciação destas células (Aranow, 2011; Christakos *et al.*, 2016; Gil *et al.*, 2018; Zittermann & Gummert, 2010). O calcitriol impede a maturação das células dendríticas, com a consequente diminuição da expressão do MHC-II, dos coestimuladores (CD-40, CD-80 e CD-86) e da síntese de IL-12, o que

leva a que os processos de ativação e de diferenciação dos linfócitos T não ocorram (Figura 10). Desta forma, o calcitriol afeta a capacidade das células apresentadoras de antígenos (APC), em particular as células dendríticas, de iniciarem a resposta imune adaptativa (Gil *et al.*, 2018; Prietl *et al.*, 2013). Adicionalmente, ocorre, também, a diminuição da IL-12 que inibe a formação de linfócitos T “helper” (Th)-1, e, por conseguinte, não existe a síntese do interferão-gama (IFN- γ), de IL-2 e do fator de necrose tumoral beta (TNF- β). Esta inibição diminui a atividade citotóxica e favorece a produção de linfócitos Th2, devido à ausência de IL-12, que promove a síntese de citocinas anti-inflamatórias (IL-4, IL-10). Na presença de IL-10, ocorre o desenvolvimento dos linfócitos T reguladores (Treg), que exercem funções supressoras das respostas autoimunes (Aranow, 2011; Christakos *et al.*, 2016; Gil *et al.*, 2018). Por fim, o calcitriol, suprime a síntese do linfócito pró-inflamatório Th17, produtor de IL17, envolvido no combate a infecções e no processo inflamatório em doenças autoimunes (Gil *et al.*, 2018; Hewison, 2010).

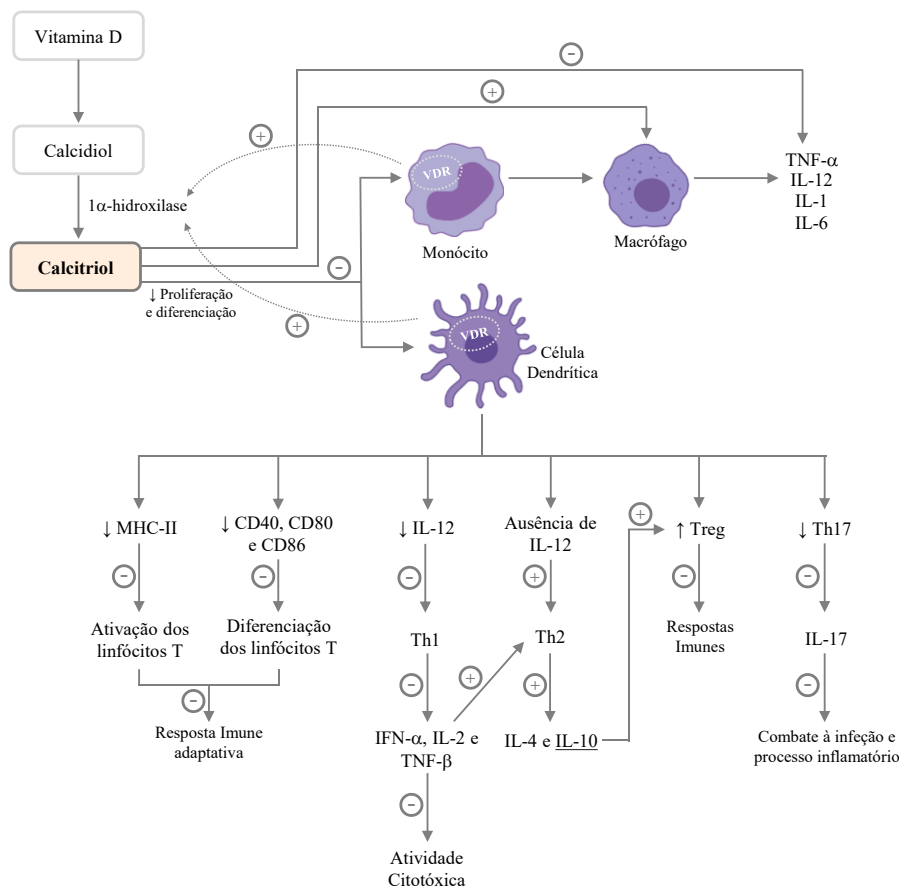


Figura 10 – Ação da vitamina D nas células do sistema imunitário (construída com recurso ao programa BioRender).

Assim, a vitamina D tem um impacto relevante no sistema imunológico, com potencial para diminuir a inflamação e autoimunidade, através da inibição da proliferação linfocítica T, particularmente da resposta Th1 e Th17, do aumento da proliferação dos linfócitos Th2 e dos linfócitos Treg.

1.5.4. Vitamina D e o sistema cardiovascular

A doença cardiovascular (DCV) inclui várias doenças, tais como doença arterial coronária, doença arterial periférica, doença cerebrovascular e insuficiência cardíaca congestiva (Kim, Norris, & Artaza, 2016). Associado ao desenvolvimento destas doenças existem os fatores de risco que englobam a hipertensão arterial, obesidade, dislipidemia e diabetes *mellitus*.

Diversas células e vias importantes na fisiologia e na patologia cardiovascular são influenciadas pelo calcitriol (Norman & Powell, 2014). As células que compõem o sistema cardiovascular, mais especificamente as células do músculo liso vascular, as células endoteliais, cardiomiócitos e as células justaglomerulares do nefrônio, expressam o VDR e, também, a enzima 1α -hidroxilase, pelo que convertem a $25(\text{OH})\text{D}$ na sua forma biologicamente ativa, o $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ (Castro, 2011; Norman & Powell, 2014).

A vitamina D apresenta um papel importante no sistema cardiovascular através de vários mecanismos. O $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ inibe a migração e a proliferação das células do músculo liso vascular, evitando desta forma a calcificação vascular, inibe a libertação de citocinas inflamatórias (IL-6), diminuindo a inflamação endotelial e a ocorrência de lesões vasculares. Além disso, regula a contratilidade cardíaca através da diminuição do influxo de cálcio e do aumento da produção de óxido nítrico (Castro, 2011; Norman & Powell, 2014). Pensa-se, também, que o calcitriol tenha ação antitrombótica, por diminuir o inibidor-1 da atividade do plasminogénio (PAI-1), o fator tecidual e a trombospondina-1 e, em contrapartida, aumentar a expressão da trombospondulina (Artaza *et al.*, 2011; Norman & Powell, 2014).

O calcitriol demonstra ter efeito significativo na diminuição da pressão arterial, através da interferência na dinâmica do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). O $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ inibe a renina, protease sintetizada e segregada pelos nefrónios, responsável pela conversão do angiotensinogénio em angiotensina I que, por sua vez é um precursor da angiotensina II (Ajabshir, Asif, & Nayer, 2014; Battault *et al.*, 2013; Castro, 2011). Além do efeito do calcitriol no SRAA, pensa-se que os valores da pressão arterial podem ser afetados pelos níveis séricos de PTH. No entanto, o mecanismo ainda

não está totalmente esclarecido, pressupondo-se que a PTH exerça efeito sobre as células do músculo liso vascular, o que origina um aumento da rigidez vascular e da pressão arterial. Assim, dado que a vitamina D modula os níveis de PTH (secção 1.5.2), é lícito concluir que ela também influencia, de forma indireta, os valores da pressão arterial (Pilz & Tomaschitz, 2010; Pilz, Tomaschitz, Ritz, & Pieber, 2009; Ulu *et al.*, 2014).

1.5.5. Vitamina D e a insulina

A insulina é uma hormona endócrina segregada no pâncreas, mais especificamente nas células β dos ilhéus de Langerhans que tem como função promover a entrada da glicose nas células musculares e adiposas.

Após se ter descoberto que as células β do pâncreas possuem o VDR e a enzima 1α -hidroxilase, a evidência científica sugere que a vitamina D tem uma ação importante na síntese e na secreção da insulina.

O calcitriol, que se encontra em circulação, bem como o que resulta da metabolização do 25(OH)D nas células β do pâncreas, liga-se ao recetor VDR e estimula a síntese da insulina (Davies, 2014; Szymczak-Pajor & Sliwinska, 2019). A secreção da insulina pelas células β do pâncreas é um processo que depende da concentração de cálcio (Davies, 2014). O calcitriol exerce efeito na secreção da insulina pela regulação da despolarização dos canais de cálcio, aumentando a concentração intracelular deste elemento (Davies, 2014; Castro, 2011; Muñoz-Garach, García-Fontana, & Muñoz-Torres, 2019; Szymczak-Pajor & Sliwinska, 2019). Além disso, o calcitriol regula a expressão da calbindina-D_{28K} citosólica presente nas células β . Esta proteína é uma proteína de ligação ao cálcio e encontra-se envolvida no processo de secreção da insulina, estimulado pela despolarização dos canais de cálcio, através da regulação da concentração intracelular de cálcio (Davies, 2014; Szymczak-Pajor & Sliwinska, 2019).

Em resumo, o calcitriol encontra-se envolvido no processo de síntese da insulina, quer pela ligação ao recetor VDR nas células β do pâncreas, quer pela regulação do fluxo de cálcio nessas células.

1.6. Necessidades diárias recomendadas de vitamina D

Para a homeostase do nosso organismo, é necessária a ingestão diária de nutrientes. No entanto, existem valores de referência, que indicam qual a quantidade adequada a consumir de cada nutriente, para contribuir para o equilíbrio do funcionamento do organismo. No caso da vitamina D, a ingestão diária é apresentada nas unidades de UI/dia ou µg/dia, sendo que 1µg equivale a 40 UI (Paul *et al.*, 2019).

Entende-se por nutriente, as proteínas, hidratos de carbono, lípidos, fibra, sódio, vitaminas e sais minerais contantes do anexo XIII, parte A, ponto 1, do Regulamento (EU) N.º 1169/2011, e as substâncias que pertencem a uma dessas categorias ou são suas componentes (União Europeia, 2011).

Nos EUA, estes valores são fornecidos através do *Dietary Reference Intakes* (DRI), termo utilizado para determinar e avaliar as necessidades de ingestão dos nutrientes em pessoas saudáveis. A determinação do DRI tem em consideração a idade, pelo que este valor é diferente ao longo da vida de um indivíduo, uma vez que as necessidades fisiológicas variam em função da faixa etária. O DRI encontra-se subdividido nos seguintes parâmetros (National Institutes of Health, 2019; Smith & Gallagher, 2017):

- *Recommended Dietary Allowance* ou Dose Diária Recomendada (DDR) corresponde ao valor médio de ingestão diária, suficiente face às necessidades nutricionais da maioria da população saudável, que representa aproximadamente 97,5% da população total.

- *Adequate Intake* (AI) é um parâmetro que indica o valor correspondente ao consumo nutricional adequado, sendo apenas utilizado quando não existe evidência científica suficiente para determinar a DDR, nomeadamente nos recém-nascidos e bebés.

- *Estimated Average Requirement* (EAR) indica o valor médio de ingestão diária, suficiente face às necessidades nutricionais de 50% dos indivíduos saudáveis. No caso da vitamina D corresponde à dose necessária para se obter um nível sérico de 25(OH)D suficiente/adequado em 50% dos indivíduos.

- *Tolerable Upper Intake Level* (UL) refere-se à dose máxima de ingestão diária recomendada que não origine efeitos adversos para a saúde, podendo ser ingerida em segurança sem gerar toxicidade na maioria da população.

Em 2011, a *Endocrine Society* desenvolveu diretrizes referentes à dose diária recomendada para a população saudável e população com hipovitaminose D (Tabela 6).

Tabela 6 – Valores de referência para a ingestão de vitamina D (Adaptado de Holick *et al.* (2011)).

Faixa etária	Indivíduos Saudáveis				Indivíduos com hipovitaminose D	
	AI (UI/d)	EAR (UI/d)	DDR (UI/d)	UL (UI/d)	DDR (UI/d)	UL (UI/d)
Recém-nascido e Bebês/Lactentes						
0 – 6 meses	400			1.000	400 – 1.000	2.000
6 – 12 meses	400			1.500	400 – 1.000	2.000
Crianças						
1 – 3 anos		400	600	2.500	600 – 1.000	4.000
4 – 8 anos		400	600	3.000	600 – 1.000	4.000
9 – 18 anos		400	600	4.000	600 – 1.000	4.000
Adultos						
19 – 50 anos		400	600	4.000	1.500 – 2.000	10.000
51 – 70 anos		400	600	4.000	1.500 – 2.000	10.000
> 70 anos		400	800	4.000	1.500 – 2.000	10.000
Grávidas e Lactantes						
14 – 18 anos		400	600	4.000	600 – 1.000	4.000
19 – 50 anos		400	600	4.000	1.500 – 2.000	10.000

1.7. Doseamento da vitamina D

O interesse sobre a função e o impacto da vitamina D no organismo humano tem crescido. Com isto, ao longo dos anos, o número de metabolitos da vitamina D identificados foi aumentando, porém, apenas é efetuado o doseamento dos metabolitos com maior relevância clínica.

A inclusão da vitamina D nas análises clínicas é pertinente para efetuar um diagnóstico diferenciado ou acompanhar a evolução de uma patologia, em determinadas situações, como será discutido adiante (1.7.5). No entanto, é essencial entender, previamente, qual a função de cada metabolito no organismo, com vista à seleção da análise mais adequada, que deve contemplar um método seletivo, exato e reprodutível.

O doseamento da vitamina D não é uma análise simples de realizar devido às suas características intrínsecas. Trata-se de uma hormona lipossolúvel, com elevada ligação à VDBP e possui vários metabolitos em circulação, características que tornam o seu doseamento num processo complexo (Farrell & Herrmann, 2013).

Para realizar o doseamento desta vitamina existem vários métodos que podem ser divididos em métodos de ligação e métodos químicos. Os métodos de ligação abrangem o ensaio competitivo de ligação da proteína (CPBA) e o imunoensaio, que inclui o

radioimunoensaio (RIA), ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) e a quimiluminescência (CLIA). Os métodos químicos incluem a cromatografia líquida de alta precisão (HPLC), cromatografia líquida acoplada a ultravioleta (LC-UV) e a espectroscopia de massa em tandem (LC-MS/MS), método de referência atual (Atef, 2018). Na Tabela 7, encontram-se apresentadas as principais vantagens e desvantagens dos métodos enumerados.

O 25(OH)D possui uma semi-vida maior do que o calcitriol e existe numa concentração 1.000 vezes superior. Por outro lado, a sua concentração não é afetada pela regulação homeostática ao contrário do nível de $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ que é influenciado pelos níveis de PTH, de cálcio e de fosfato pelo que não reflete as reservas de vitamina D. Desta forma, o calcidiol é considerado o metabolito indicador do estado da vitamina D no indivíduo (Holick *et al.*, 2011).

O aumento das solicitações de análise do nível sérico da vitamina D, pressionou os laboratórios a terem resposta em tempo útil, ou seja, aumentar a produtividade, analisando um maior número de amostras no mesmo período. Por esta razão, desenvolveram-se os métodos automatizados, que permitem otimizar o tempo, diminuir o erro e reduzir o trabalho manual, características essenciais para responder às exigências do mercado. Contudo, os métodos automáticos apresentam um custo associado maior.

Em Portugal, o método utilizado na rotina laboratorial para determinar o nível sérico da vitamina D é o imunoensaio quimioluminescente (Direção Geral da Saúde, 2019). A determinação dos níveis plasmáticos de vitamina D é quantificada em nmol/L ou ng/mL (1 nmol/L = 0,4 ng/mL).

Tabela 7 – Vantagens e desvantagens dos métodos de análise utilizados no doseamento da vitamina D (Atef, 2018; G. Jones & Kaufmann, 2016).

Método de Análise	Vantagens	Desvantagens
Imunoensaios		
CPBA	<ul style="list-style-type: none"> • Volume de amostra pequeno • Baixo custo 	<ul style="list-style-type: none"> • Passo de extração • Um metabolito de cada vez
RIA	<ul style="list-style-type: none"> • Volume de amostra pequeno • Rápido e Preciso • Baixo custo 	<ul style="list-style-type: none"> • Utilização de radioisótopos • Passo de extração • Um metabolito de cada vez
Métodos Cromatográficos		
HPLC-UV	<ul style="list-style-type: none"> • Estável • Elevada precisão e exatidão • Reprodutível 	<ul style="list-style-type: none"> • Volume de amostra grande • Preparação cromatográfica da amostra • Aparelho de elevado custo • Moroso
LC-MS/MS	<ul style="list-style-type: none"> • Sensível e Reprodutível • Elevada especificidade • Vários metabolitos em simultâneo 	<ul style="list-style-type: none"> • Requer analista experiente

1.7.1. Doseamento do 25(OH)D

Atualmente existem muitos metabolitos da vitamina D identificados, contudo o 25(OH)D é considerado o metabolito mais preciso sobre o nível sérico de vitamina D devido ao seu longo tempo de semi-vida (aproximadamente 3 semanas), ao facto de ser a espécie química mais abundante em circulação e, por ter cinética de primeira ordem, em que a taxa de produção de 25(OH)D é diretamente proporcional aos níveis vitamina D (Bikle, 2018; Farrell & Herrmann, 2013).

O primeiro método desenvolvido e publicado para determinar o nível sérico de 25(OH)D, foi o CPBA, em 1971. Este método baseia-se na utilização da VDBP como agente de ligação, marcada com o composto radioativo ^3H -25(OH)D (Bikle, 2018). Em circulação, o 25(OH)D encontra-se ligado à VDBP pelo que, previamente à análise, existe a necessidade de extração e purificação da amostra para obter o metabolito livre. Este processo confere complexidade à execução deste método (Fraser & Milan, 2013).

Com a finalidade de ultrapassar os obstáculos inerentes ao método anteriormente mencionado, nos anos 80 desenvolveu-se outra classe de ensaios, os imunoensaios. O primeiro método de análise introduzido, foi o radioimunoensaio (RIA) que utiliza radioisótopos como marcadores. Este método baseia-se na utilização de um anticorpo (Ac) policlonal específico para o 25(OH)D, inicialmente marcado com o radioisótopo ^3H -25(OH)D, posteriormente substituído pelo ^{125}I -25(OH)D que apresenta maior especificidade (Bikle, 2018; Fraser & Milan, 2013). No entanto, este método apresenta a desvantagem de o anticorpo utilizado efetuar ligações cruzadas, ou seja, não tem a capacidade de distinguir entre 24R,25(OH) $_2$ D, 1 α , 25(OH) $_2$ D-26,23-lactona e 25(OH)D, originando como resultado uma sobredosagem de 25(OH)D (Bikle, 2018).

Dentro dos imunoensaios, foi desenvolvido o método de quimiluminescência (CLIA). Este assenta na utilização de um Ac-anti25(OH)D ligado à fase sólida com adição posterior da amostra, que contém 25(OH)D. A ligação do 25(OH)D presente na amostra compete pela ligação ao Ac-anti25(OH)D com o 25(OH)D conjugado com um marcador quimioluminescente. Após lavagem, o sinal luminoso é induzido e quantificado. A quantidade de luz produzida é inversamente proporcional à quantidade de 25(OH)D na amostra (Bikle, 2018).

Outro imunoensaio, também, utilizado é o ELISA, com origem no inglês *Enzyme Linked Immunono Sorbent Assay*. O método é caracterizado pelo anticorpo policlonal estar fixo a um suporte sólido. Ao Ac-anti25(OH)D adiciona-se a amostra, que contém o 25(OH)D, e o 25(OH)D marcado com biotina. Por competição, ambos irão ligar-se ao Ac

policlonal. De seguida ocorre a lavagem dos poços para remover o excesso. Posteriormente é adicionada estreptovidina conjugada com peroxidase de rábano, enzima que irá efetuar a clivagem da tetrametilbenzidina, previamente adicionada, convertendo o substrato incolor num produto colorimétrico. A quantidade de 25(OH)D presente na amostra é inversamente proporcional à quantidade de cor formada (Bikle, 2018).

Porém, os imunoensaios continuam a apresentar a mesma desvantagem identificada no método referido anteriormente, pois requerem um passo de extração, para libertar o 25(OH)D da VDBP. Este passo pode contribuir para uma variabilidade adicional entre resultados, devido aos processos utilizados para efetuar a preparação da amostra (Bikle, 2018; Stokes, Lammert, & Volmer, 2018).

Os imunoensaios, como explicado anteriormente, baseiam-se na ligação entre Ac-anti25(OH)D e 25(OH)D presente na amostra. Desta forma, não ocorre distinção entre as duas formas do 25(OH)D em circulação. Assim, este facto é considerado uma limitação do método, uma vez que a ligação do Ac-anti25(OH)D ao 25(OH)D₂ não ocorre com a mesma afinidade do que para o 25(OH)D₃ o que contribuirá para um doseamento 25(OH)D total inferior ao real (Bikle, 2018; Dirks *et al.*, 2018). Outra limitação deste método no doseamento do 25(OH)D prende-se com a especificidade do mesmo (Tabela 8). Devido ao princípio do método, aquando da extração não são retirados os restantes metabolitos, o que poderá contribuir para a existência de reação cruzada, ou seja, o Ac-anti25(OH)D ligar-se a outros metabolitos da vitamina D (Dirks *et al.*, 2018). Verifica-se que a presença de 24R,25(OH)₂D₃ no soro, contribui para um viés do resultado, aumentando o valor sérico de 25(OH)D pelo que origina falsos valores séricos elevados (Cashman *et al.*, 2015).

No final dos anos 70, desenvolveu-se o método de HPLC. A cromatografia líquida (LC) é um método analítico que permite separar espécies químicas distintas, presentes numa amostra de meio líquido. A separação das moléculas ocorre através de um mecanismo de interação seletiva entre as moléculas presentes no soluto (amostra) e duas fases, uma estacionária (coluna cromatográfica) e outra móvel (solvente). No final da coluna cromatográfica é necessário ter ligada uma fonte de deteção para que seja possível identificar e quantificar os elementos, podendo ser um detetor de ultravioleta (UV) ou a espectroscopia de massa (MS). O detetor UV baseia-se na deteção do elemento pela absorção de energia dos eletrões que resulta da passagem do estado fundamental para o estado excitado. Quando os eletrões voltam para o estado fundamental emitem energia que é analisada pelo detetor. A absorvância é diretamente proporcional à concentração.

A detecção por MS, é uma técnica analítica que permite obter informação qualitativa e quantitativa sobre a composição molecular dos compostos, através da análise da razão massa-carga (m/z) (Stokes *et al.*, 2018).

Verificou-se a necessidade de se desenvolver um método com elevada especificidade e seletividade, no que concerne à separação e detecção dos metabolitos da vitamina D. Assim, a última evolução na tecnologia baseada na (HP)LC foi a cromatografia líquida acoplada à detecção de espectrometria de massa em tandem (LC-MS/MS). O desenvolvimento deste método veio permitir separar o solvente do soluto e incluir novas técnicas de ionização de compostos lipossolúveis, como é o caso dos metabolitos da vitamina D (Jones & Kaufmann, 2016). A inclusão deste método na análise clínica no doseamento do 25(OH)D ocorreu a partir de 2001 (Van Den Ouweland, Vogeser, & Bächer, 2013).

O doseamento do 25(OH)D pelo LC-UV é efetuado principalmente na região UV a 265 nm do espectro eletromagnético. Este método permite efetuar a distinção entre 25(OH)D₂ e 25(OH)D₃ o que confere um valor sérico de 25(OH)D preciso (Bikle, 2018).

O método de LC-MS/MS, é um método mais sensível no doseamento do 25(OH)D. É possível diferenciar entre o 25(OH)D₂ e o 25(OH)D₃, através da massa molecular de cada estrutura, uma vez que existe uma diferença de 12 Da (Dirks *et al.*, 2018). No entanto, este método apresenta uma limitação que se relaciona com a incapacidade de distinguir o epímero C3 da vitamina D₃, o 3-epihidroxitamina D₃ (3-epi-25(OH)D₃) (Tabela 8). Um epímero é uma molécula que difere da molécula inicial na configuração de um átomo, porém apresenta estrutura química semelhante, massa molecular idêntica e características cromatográficas semelhantes. Devido a estes factores, é complexa a utilização do método LC-MS/MS para a sua distinção o que, por consequência contribui para um valor sérico de 25(OH)D sobredimensionado. Este facto parece importante na população pediátrica, uma vez que a concentração do 3-epi-25(OH)D₃ se encontra elevada nas crianças (Bikle, 2018; Farrell & Herrmann, 2013). Apesar das limitações apresentadas, o método de LC-MS/MS é um método mais versátil, uma vez que permite analisar vários metabolitos na mesma amostra ao contrário dos imunoensaios (Tabela 8).

1.7.2. Doseamento do $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$

O metabolito $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ é caracterizado por ser lipofílico, instável e existir em concentração baixa na circulação sanguínea (Van Den Ouweland *et al.*, 2013). Estas características conferem complexidade ao processo de doseamento deste metabolito.

O método analítico, da classe dos imunoenaios, mais utilizado para efetuar o doseamento do $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ é o RIA, que contem um Ac policlonal e um marcador radioisótopo, ^{125}I - $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Contudo, é necessário efetuar uma purificação da amostra para reter apenas o metabolito $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ e garantir maior especificidade do Ac (Bikle, 2018; Van Den Ouweland *et al.*, 2013).

A utilização de LC-MS no doseamento do $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ apresenta uma elevada limitação de sensibilidade, devido à sua concentração sérica ser baixa e, também, à baixa eficiência de ionização (Tabela 8) (Bikle, 2018).

Segundo Bikle (2018), ainda não existe uma padronização do método analítico para efetuar o doseamento do $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ pelo que, não é possível a comparação de resultados entre laboratórios.

1.7.3. Doseamento do $24\text{R},25(\text{OH})_2\text{D}$

O doseamento do metabolito $24\text{R},25(\text{OH})_2\text{D}$ pode ser realizado recorrendo a imunoenaios ou LC-MS/MS. No entanto, os laboratórios agregados à *The Vitamin D External Quality Assessment Scheme* (DEQAS) utilizam exclusivamente o método analítico LC-MS/MS.

Tal como acontece com o metabolito do $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$, também no doseamento do $24\text{R},25(\text{OH})_2\text{D}$ existe menor sensibilidade do método analítico LC-MS/MS, em consequência da baixa concentração deste metabolito na corrente sanguínea (Tabela 8). A concentração deste metabolito corresponde a 10% da concentração de $25(\text{OH})\text{D}$ total.

Devido à escassez de dados relativos à comparação entre métodos analíticos, o doseamento do $24\text{R},25(\text{OH})_2\text{D}$ encontra-se, atualmente, direcionado para pesquisa científica, com o objetivo de aumentar o conhecimento baseado na evidência, mas sem aplicação na prática clínica (Dirks *et al.*, 2018).

Tabela 8 – Vantagens e desvantagens do método de imunoenensaio e LC-MS/MS no doseamento dos metabolitos da vitamina D (Adaptado de Dirks *et al.*, 2018).

Metabolito	Imunoenensaio		LC-MS/MS	
	Vantagens	Desvantagens	Vantagens* ¹	Desvantagens
25(OH)D	<ul style="list-style-type: none"> • Rápido • Operação fácil • Sem reatividade cruzada c/ epímero C3-25(OH)D 	<ul style="list-style-type: none"> • Não distingue 25(OH)D2 de 25(OH)D3 • Reatividade-cruzada c/ outros metabolitos da vitamina D 	<ul style="list-style-type: none"> • Preparação da amostra adaptável • Especificidade 	<ul style="list-style-type: none"> • Complexidade • Não distingue o epímero C3-25(OH)D
1 α ,25(OH) ₂ D	<ul style="list-style-type: none"> • Rápido • Operação fácil • Sensibilidade 	<ul style="list-style-type: none"> • Não distingue 1α,25(OH)₂D2 de 1α,25(OH)₂D3 • Reatividade-cruzada c/ outros metabolitos da vitamina D 	<ul style="list-style-type: none"> • Preparação da amostra adaptável • Especificidade 	<ul style="list-style-type: none"> • Complexidade • Sensibilidade • Reatividade-cruzada c/ interferências isobáricas
24R,25(OH) ₂ D	NA	NA	<ul style="list-style-type: none"> • Preparação da amostra adaptável • Especificidade 	<ul style="list-style-type: none"> • Complexidade

NA: Não se aplica; *¹ As vantagens apresentadas são referentes ao imunoenensaio automatizados.

1.7.4. Padronização dos métodos de análise da vitamina D

Ao longo dos últimos anos, como já foi referido, o interesse pela análise da vitamina D aumentou. No entanto, a disparidade de resultados entre laboratórios e entre métodos analíticos tem sido um problema.

Atualmente, alguns laboratórios fazem parte da DEQAS, entidade internacional, criada em 1989, cujo objetivo principal é garantir a reprodutibilidade dos métodos utilizados no doseamento da vitamina D, avaliando o desempenho dos métodos analíticos de 25(OH)D, desde 1989 e os métodos analíticos de 1 α ,25(OH)₂D, desde 1997. Desta forma, os laboratórios que trabalham juntamente com a DEQAS utilizam métodos padronizados pela *US National Institute of Standards and Technology* (NIST) e reportam os seus resultados à DEQAS (Carter *et al.*, 2018).

Desde a sua criação, a DEQAS tem conseguido diminuir a variabilidade no doseamento da vitamina D entre os laboratórios participantes. Para tal, foram disponibilizados os padrões certificados pelo NIST, o que permitiu aos laboratórios validarem os seus métodos. A padronização dos métodos utilizados inclui padrões primários de 25(OH)D₂, 25(OH)D₃, 3-epi25(OH)D₃, e 24R,25(OH)₂D₃ (Stokes *et al.*, 2018).

Em 2010, a *US National Institutes of Health Office of Dietary Supplements* fundou o *Vitamin D Standardization Program* (VDSP) com o objetivo de diminuir a variabilidade analítica dos resultados obtidos do nível da 25(OH)D e, desta forma, desenvolver uma metodologia padronizada (Carter *et al.*, 2018; Stokes *et al.*, 2018).

A NIST propôs como método de referência, o LC-MS/MS, que assim foi considerado pela *Joint Committee for Traceability in Laboratory Medicine* (JCTLM) (Carter *et al.*, 2018). E, através do VDSP desenvolveu-se um método padronizado para o doseamento do 25(OH)D, o LC-MS/MS (Carter *et al.*, 2018; Dirks *et al.*, 2018).

Considerando que o doseamento sérico da vitamina D é essencial à decisão médica para implementação ou monitorização de uma terapêutica, é importante existir um método padronizado e reprodutível para esse doseamento. A padronização dos métodos analíticos contribui para uma harmonização na deteção da vitamina D, de forma a ser possível comparar resultados entre laboratórios diferentes o que confere maior confiança ao médico na sua decisão clínica. Por outro lado, com a padronização do LC-MS/MS espera-se que mais laboratórios adotem este método na prática diária, uma vez que possui maior seletividade e especificidade em comparação com os imunoensaios.

Contudo, em Portugal, os métodos de HPLC e LC-MS/MS não são utilizados na rotina laboratorial devido ao custo associado, sendo maioritariamente utilizados em investigação (Direção Geral da Saúde, 2019).

1.7.5. Critérios para a monitorização sérica de vitamina D

O aumento da incidência de deficiência de Vitamina D nas populações tem sido reportado como significativo, o que torna esta situação um problema de saúde pública. Assim, é pertinente definir em que termos se deve proceder ao doseamento sérico de vitamina D. Considera-se essencial o doseamento da 25(OH)D em grupos de risco de desenvolvimento de hipovitaminose D (Tabela 9). No entanto, a Norma n° 0014/2019 de 14/08/2019 “Prevenção e Tratamento das Deficiência de Vitamina D” afirma que o parâmetro do doseamento da 25(OH)D não deve ser incluído nas análises laboratoriais de rotina, sendo apenas considerado nas situações descritas na Tabela 9.

A norma clínica supracitada foi elaborada pela Direção-Geral da Saúde (DGS) e pela Ordem dos Médicos e veio revogar a única Circular Informativa existente em Portugal referente à suplementação de vitamina D, a Circular Informativa n° 13/DSCS/DPCD/DSQC de 01/04/2008 “Orientação técnica sobre suplemento de Cálcio e Vitamina D em pessoas idosas”.

Tabela 9 – Situações clínicas para o doseamento da 25(OH)D na criança com idade superior a 10 anos e no adulto (Direção Geral da Saúde, 2019).

Situações clínicas para o doseamento da 25(OH)D
<ul style="list-style-type: none"> • Idade superior a 65 anos a viver em unidades de internamento de cuidados continuados de longa duração (superior a 90 dias) com baixa exposição solar • Exposição solar limitada • Síndrome de má absorção intestinal • Insuficiência renal crónica • Histórico de alterações metabólicas congénitas ou adquiridas do metabolismo do cálcio e da vitamina D • Condições de saúde ou exames sugestivos de deficiência de vitamina D <ul style="list-style-type: none"> • Excreção urinária de cálcio diminuída em urina de 24h • Níveis elevados de PTH ou fosfatase alcalina óssea • Hipocalcemia e/ou hipofosfatemia • Osteoporose • Fraturas não traumáticas

1.8. Toxicidade por vitamina D

1.8.1. Definição e Classificação

A hipervitaminose é um termo médico que se caracteriza pela acumulação de uma ou mais vitaminas, em consequência de uma ingestão ou administração excessiva. No caso da vitamina D, esta situação clínica é verificada quando o nível sérico de 25(OH)D é superior a 250 nmol/L (100 ng/mL). Normalmente, nesta condição é considerado que existe um excesso de vitamina D, associado ao maior risco de desenvolvimento de toxicidade por esta vitamina (Misra, Pacaud, Petryk, Collett-Solberg, & Kappy, 2008). No entanto, a *Endocrine Society* considera que este nível, apesar de elevado, é seguro tanto na população pediátrica como na adulta (Holick *et al.*, 2011; Vogiatzi, Jacobson-Dickman, & DeBoer, 2014).

A toxicidade por vitamina D é verificada quando o nível sérico de 25(OH)D é superior a 375 nmol/L (150 ng/mL) (Holick *et al.*, 2011; Ozkan, Hatun, & Bereket, 2012; Vogiatzi *et al.*, 2014).

Para se efetuar um diagnóstico diferenciado de toxicidade por vitamina D é necessário saber a história de ingestão desta vitamina, efetuar análise serológica da concentração sérica de 25(OH)D, cálcio e PTH, e reconhecer a síndrome clínica associada, muitas vezes caracterizada por sintomas gastrointestinais, cardiovasculares e renais, em resultado de hipercalcemia (Tabela 10) (Marcinowska-Suchowierska, Kupisz-Urbanska, Lukaszewicz, Pludowski, & Jones, 2018; Ozkan *et al.*, 2012). No diagnóstico diferenciado de toxicidade por vitamina D, em análise laboratorial, ocorre aumento da

concentração sérica de 25(OH)D (>150 ng/mL), associada a hipercalcemia ou hipercalcúria e o nível de PTH está diminuído ou em valores indetetáveis, enquanto que a concentração sérica de $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ permanece normal (Marcinowska-Suchowierska *et al.*, 2018; Vogiatzi *et al.*, 2014).

1.8.2. Etiologia

Como dito anteriormente, a maior fonte de vitamina D é a exposição à radiação solar, porém, raramente a exposição solar é causa de toxicidade por vitamina D. Este mecanismo de síntese de vitamina D não produz níveis elevados de 25(OH)D, uma vez que o organismo humano tem a capacidade de regular a quantidade de pré-vitamina D₃ sintetizada (Marcinowska-Suchowierska *et al.*, 2018).

A toxicidade por vitamina D pode ter origem idiopática (Gupta, Jamwal, Sakul, & Malhotra, 2014; Marcinowska-Suchowierska *et al.*, 2018). Em indivíduos que apresentam baixo nível sérico de 25(OH)D e, por conseguinte, necessitam de efetuar terapêutica com vitamina D, como no caso de hiperparatiroidismo secundário em contexto de insuficiente renal crónico ou em estadio terminal, pode ocorrer toxicidade por administração de doses elevadas ou em intervalos curtos de 25(OH)D₃, $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (calcitriol) ou análogos do 1α -hidroxilase vitamina D, como $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ (alfacalcidol), $1\alpha,(\text{OH})\text{D}_2$ (doxercalciferol) e $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_2$ (Paricalciferol). De realçar, porém, que os dois últimos fármacos não possuem autorização de introdução no mercado (AIM) em Portugal (Marcinowska-Suchowierska *et al.*, 2018; Tebben, Singh, & Kumar, 2016). Neste enquadramento, a toxicidade por vitamina D é considerada exógena.

Por outro lado, a toxicidade por vitamina D, pode ter origem endógena estando associada a doenças endócrinas, como hiperparatiroidismo primário, doenças granulomatosas (tuberculose e sarcoidose), linfomas, doença linfoproliferativa maligna, distúrbios congénitos e hipercalcemia idiopática infantil (Marcinowska-Suchowierska *et al.*, 2018; Tebben *et al.*, 2016; Vogiatzi *et al.*, 2014). Na doença granulomatosa ocorre síntese extrarenal anormal de $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ devido à ativação dos macrófagos (Marcinowska-Suchowierska *et al.*, 2018). Na hipercalcémia idiopática infantil ocorre diminuição da degradação do $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ e do 25(OH)D devido à inativação da enzima 24-hidroxilase (CYP24A1). Nos distúrbios congénitos, como no caso de pacientes com síndrome de Williams-Beuren, ocorre hipersensibilidade à vitamina D com aumento da síntese de 25(OH)D e $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ (Marcinowska-Suchowierska *et al.*, 2018; Tebben *et al.*, 2016).

Em indivíduos saudáveis, a toxicidade por vitamina D pode estar relacionada com a ingestão contínua e prolongada de doses elevadas da vitamina (Gupta *et al.*, 2014; Marcinowska-Suchowierska *et al.*, 2018; Vogiatzi *et al.*, 2014). Como mencionado antes, em 1950 houve casos de hipervitaminose D em Inglaterra, pela ingestão de alimentos funcionais. Em 1992, nos EUA, em Massachusetts, surgiram outros relatos associados ao consumo de leite fortificado com vitamina D (Blank, Scanlon, Sinks, Lett, & Falk, 1995; IJsselmuiden & Faden, 1992). Em 2011, o *Institute of Medicine* (IOM) estimou o nível limite tolerado de ingestão de vitamina D sem originar toxicidade (Tabela 6). Tanto na Europa como nos EUA, tem sido descrita a associação de toxicidade por vitamina D com a utilização de suplementos alimentares, alegando que estes apresentam na sua composição uma quantidade de vitamina D superior à indicada no rótulo (Araki *et al.*, 2011; Kaptein, Risselada, Boerma, Egbers, & Nieboer, 2010; Vogiatzi *et al.*, 2014). No estudo desenvolvido por Costa, Figueiredo, & Auxtero (2018), em que se avaliou a dose diária de vitamina D indicada nos rótulos de suplementos alimentares comercializados em Portugal, concluiu-se que a maioria dos rótulos indicam uma dose diária superior à DDR, sendo que quatro dos suplementos alimentares avaliados ultrapassavam o UL.

1.8.3. Manifestações Clínicas

Os principais sintomas da toxicidade por vitamina D resultam da hipercalcemia. Pode ocorrer perda de peso, náuseas e vômitos, por vezes seguidos de poliúria, polidipsia, obstipação, fraqueza, nervosismo, prurido e, eventualmente, falência renal (Gupta *et al.*, 2014; Marcinowska-Suchowierska *et al.*, 2018). No entanto, na presença de toxicidade por vitamina D, o doente pode apresentar um ou mais dos sinais e sintomas apresentados na Tabela 10, o que não confere um padrão característico de sintomatologia associada à toxicidade por vitamina D. Tratando-se de sintomas inespecíficos, comuns a diversas patologias, podem ser, por vezes, desvalorizados pelo doente, com consequente agravamento da sua condição.

Tabela 10 – Sinais e sintomas associados à toxicidade por vitamina D (Gupta *et al.*, 2014).

Sistema	Manifestação
Gastrointestinal	Vômitos, dor abdominal, polipsia, anorexia, obstipação, úlcera péptica e pancreatite
Cardiovascular	Hipertensão, diminuição do intervalo QT, segmento ST elevado, arritmias
Renal	Hipercalcúria, poliúria, polidipsia, desidratação, nefrocalcinose e insuficiência renal
Outros	Ceratopatia, perda auditiva e calcinose periarticular dolorosa

1.8.4. Tratamento

O tratamento da toxicidade por vitamina D tem como principal objetivo normalizar a calcemia, uma vez que a ingestão excessiva de vitamina D causa hipercalcemia, considerado nível sérico entre 12 a >14 mg/dL (3 a >3,5 mmol/L) (Ozkan *et al.*, 2012). A implementação de terapêutica rápida e efetiva é importante, essencialmente quando a concentração de cálcio é superior a 14 mg/mL, devido aos efeitos adversos a nível cardíaco, renal, gastrointestinal e no sistema nervoso central (Ozkan *et al.*, 2012). Sendo a vitamina D muito lipossolúvel, o seu nível sérico pode permanecer em valores tóxicos, durante várias semanas após implementação da terapêutica (Gupta *et al.*, 2014; Marcinowska-Suchowierska *et al.*, 2018).

O tratamento passa pela supressão da ingestão de vitamina D, seguida de administração intravenosa de uma solução isotónica de cloreto de sódio e um diurético da ansa, normalmente a furosemida. Em casos mais severos, com persistência dos sintomas de hipercalcemia, pode ser adicionado um glucocorticoide e calcitonina ou um bifosfonato (Marcinowska-Suchowierska *et al.*, 2018; Ozkan *et al.*, 2012; Tebben *et al.*, 2016; Vogiatzi *et al.*, 2014). Em último recurso realiza-se hemodiálise. Esta terapêutica pode ser utilizada em doentes com hipercalcemia grave, insuficiência renal aguda ou crónica ou em situações de ausência de resposta ao tratamento implementado (Ozkan *et al.*, 2012; Vogiatzi *et al.*, 2014) (Tabela 11).

Em suma, o tratamento da toxicidade por vitamina D depende do grau de hipercalcemia do doente e pode ser efetuado tendo por base três estratégias: aumentar a excreção urinária de cálcio, diminuir a absorção intestinal de cálcio e a reabsorção óssea.

Tabela 11 – Medicamentos utilizados na terapêutica de toxicidade por vitamina D (Adaptado de Ozkan *et al.*, 2012; Vogiatzi *et al.*, 2014).

Medicamento / Tratamento	Mecanismo de ação	Efeito Terapêutico
Solução isotónica de cloreto de sódio	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Corrige a desidratação ▪ ↑ filtração glomerular 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↑ excreção urinária de cálcio
Diurético da Ansa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓ a reabsorção de cálcio 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↑ excreção urinária de cálcio
Glucocorticoide	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓ produção e atividade de calcitriol 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓ absorção intestinal de cálcio
Calcitonina	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓ atividade dos osteoclastos 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓ reabsorção óssea
Bifosfonato	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Promovem apoptose dos osteoclastos 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓ reabsorção óssea
Hemodiálise	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Elimina o cálcio sérico 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓ concentração sérica de cálcio

1.9. Hipovitaminose D

1.9.1. Definição e Classificação

Hipovitaminose é um termo médico utilizado para caracterizar carência de uma ou mais vitaminas, provocada por ingestão insuficiente ou má absorção intestinal. A carência de uma vitamina é verificada quando a concentração plasmática se encontra inferior à considerada suficiente, para um bom funcionamento do organismo.

Inicialmente, a diminuição do nível sérico da vitamina D foi associada ao aparecimento de doenças ósseas, como o raquitismo nas crianças, e a osteomalacia, nos adultos. Nos últimos anos tem-se observado um aumento da prevalência de pessoas com baixo nível sérico de vitamina D e com isto, aumentou o interesse, quer dos doentes quer dos profissionais de saúde, no impacto fisiológico desses níveis. Porém, é necessário saber qual o nível sérico ótimo de vitamina D para a maioria da população.

Verifica-se, atualmente, que não existe consenso a nível internacional na definição dos níveis séricos de vitamina D a partir dos quais se pode considerar que existe deficiência (Binkley, Ramamurthy, & Krueger, 2010). Outro dilema está relacionado com os vários termos utilizados para classificar os níveis séricos de vitamina D, sendo utilizado “deficiente”, “insuficiente”, “inadequado”, “suficiente” e “adequado” pelos diferentes organismos (Tabela 12).

Até 1998, eram considerados deficiência de vitamina D, valores inferiores a 25 nmol/L (10 ng/mL). No mesmo ano, foi redefinida para um valor sérico de 25(OH)D inferior a 50 nmol/L (20 ng/mL) (Holick, 2017).

Mais tarde, em 2011, o IOM definiu, para população adulta, que o nível sérico de 25(OH)D inferior a 30 nmol/L (12 ng/mL) é um fator de risco de deficiência e um valor sérico de 25(OH)D entre 30-50 nmol/L (12-20 ng/mL) pode ser admitido como um nível inadequado de vitamina D. Para a maioria das pessoas, um nível sérico de 25(OH)D superior a 50 nmol/L (20 ng/mL) é suficiente para garantir a homeostase óssea. No entanto, concluíram que um valor sérico de 25(OH)D superior a 75 nmol/L (30 ng/mL) não se traduz num benefício acrescido para a saúde óssea (Institute of Medicine, 2011). No mesmo ano, a *Endocrine Society* recomendou a classificação do nível sérico de 25(OH)D em três categorias: deficiente, insuficiente e suficiente. Desta forma, considerou que nível sérico de 25(OH)D inferior a 50 nmol/L (20 ng/mL) é deficiente, valor entre 52,5 e 72,5 nmol/L (21-29 ng/mL) é considerado insuficiente e valor sérico superior a 75 até 250 nmol/L (30-100 ng/mL) é considerado suficiente para maximizar a função da vitamina D (Holick *et al.*, 2011). Realça-se que os valores séricos de 25(OH)D

definidos pelas organizações supracitadas têm por base conceitos diferentes. A IOM baseou-se apenas na influência da vitamina D na saúde óssea, enquanto que a *Endocrine Society* fundamenta a classificação atribuída em dados epidemiológicos com benefício para a saúde em geral.

Tabela 12 – Classificação do nível sérico de 25(OH)D.

Classificação	Nível sérico de 25(OH)D (ng/mL)	
	IOM	Endocrine Society
Deficiente	< 12	< 20
Insuficiente	–	21 – 29
Inadequado	12 – 20	–
Suficiente	> 20	30 – 100
Adequado	–	–

– Sem valor definido

Mais recentemente, com base em estudos randomizados que analisaram qual o nível de 25(OH)D necessário para normalizar as concentrações séricas de $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ ou PTH, a absorção intestinal de cálcio e a densidade mineral óssea, o *European Standing Committee of Medical Doctors* apoiou a decisão do IOM em afirmar que $25(\text{OH})\text{D} \geq 50$ nmol/L (20 ng/mL) é uma concentração ótima (Paul *et al.*, 2019).

Em Portugal, muito recentemente, foi desenvolvida uma norma clínica relativa às boas práticas clínicas na prevenção e tratamento da deficiência de vitamina D. Nesta norma clínica foram definidos os valores das concentrações plasmáticas de 25(OH)D para os quais se considera que a vitamina D se encontra insuficiente ou deficiente no organismo humano, apresentados na Tabela 13.

Tabela 13 – Classificação do nível sérico de 25(OH)D em Portugal (Direção Geral da Saúde, 2019).

Classificação	Nível sérico de 25(OH)D nmol/L (ng/mL)
Idade Pediátrica	
Insuficiente	30 – 50 (12-20)
Deficiente	< 30 (12)
Idade Adulta	
Insuficiente	50 – 75 (20-30)
Deficiente	< 50 (20)

Devido ao aumento do interesse pela vitamina D, tornou-se relevante tanto para a prática clínica, como por uma questão de saúde pública, desenvolver um consenso de classificação dos níveis de vitamina D relativos quer à sua deficiência quer à sua toxicidade.

1.9.2. Epidemiologia

Nos últimos anos, a hipovitaminose D tem sido um problema à escala mundial. Em 2009, já era encarado como um problema de saúde pública, uma vez que afetava vários países da Europa e os EUA, particularmente os grupos de risco para o desenvolvimento de osteoporose (Sociedade Portuguesa da Medicina Interna, 2009). O risco de desenvolvimento de hipovitaminose D é maior em grupos especiais, pelas suas características fisiológicas, como as crianças, idosos, grávidas, lactantes e indivíduos de pele escura. Pessoas institucionalizadas ou hospitalizadas possuem, também, maior suscetibilidade a hipovitaminose D (Brouwer-Brolsma *et al.*, 2013; Holick *et al.*, 2011; Hossein-Nezhad & Holick, 2013). Estima-se que, na Europa, 13% da população apresenta deficiência de vitamina D ($25(\text{OH})\text{D} < 30 \text{ nmol/L}$), contudo, esta percentagem aumenta para 40% quando se utiliza a definição proposta pela *Endocrine Society* ($25(\text{OH})\text{D} < 50 \text{ nmol/L}$) (Cashman *et al.*, 2016). Verificam-se, também, diferenças na prevalência de hipovitaminose D entre os países da União Europeia (EU), sendo menor nos países nórdicos com maior altitude (Noruega, Islândia e Finlândia), e maior nos países com média latitude (Reino Unido, Irlanda, Holanda e Alemanha) (Cashman *et al.*, 2016).

Existem vários estudos efetuados na Europa sobre a prevalência de deficiência de vitamina D. Em Portugal estes estudos são escassos, o que não permite uma análise mais aprofundada sobre a prevalência de hipovitaminose D no nosso país. Um estudo efetuado por Bettencourt *et al.* (2016), para analisar o nível sérico de $25(\text{OH})\text{D}$ na população saudável no Norte de Portugal (na cidade do Porto), com idades entre os 18 e 67 anos, concluiu que o nível sérico médio de $25(\text{OH})\text{D}$ era $55,4 \pm 23,4 \text{ nmol/L}$. No entanto, 48% dos voluntários apresentaram uma concentração plasmática inferior a 50 nmol/L . Por outro lado, verificou-se que no inverno essa percentagem aumenta para 74%.

Num estudo observacional (Santos, Fernandes, & Garcia, 2015), que analisou 5439 doseamentos de vitamina D efetuados no hospital de Braga, de junho de 2012 a novembro de 2014, 60,3% mostravam deficiência ($\leq 20 \text{ ng/mL}$), 20,7% um nível insuficiente ($21 - 29 \text{ ng/mL}$) e 18,9% uma concentração plasmática suficiente ($\geq 30 \text{ ng/mL}$). Este estudo permitiu, ainda, concluir, que os níveis plasmáticos de $25(\text{OH})\text{D}$ variam consoante as estações do ano, sendo mais elevados no verão, seguidamente no

outono, primavera e, por fim, no inverno, estação onde se observa uma prevalência mais elevada de hipovitaminose D (Figura 11). Porém, os níveis séricos de 25(OH)D permaneceram baixos, mesmo nos meses em que foram considerados mais elevados.

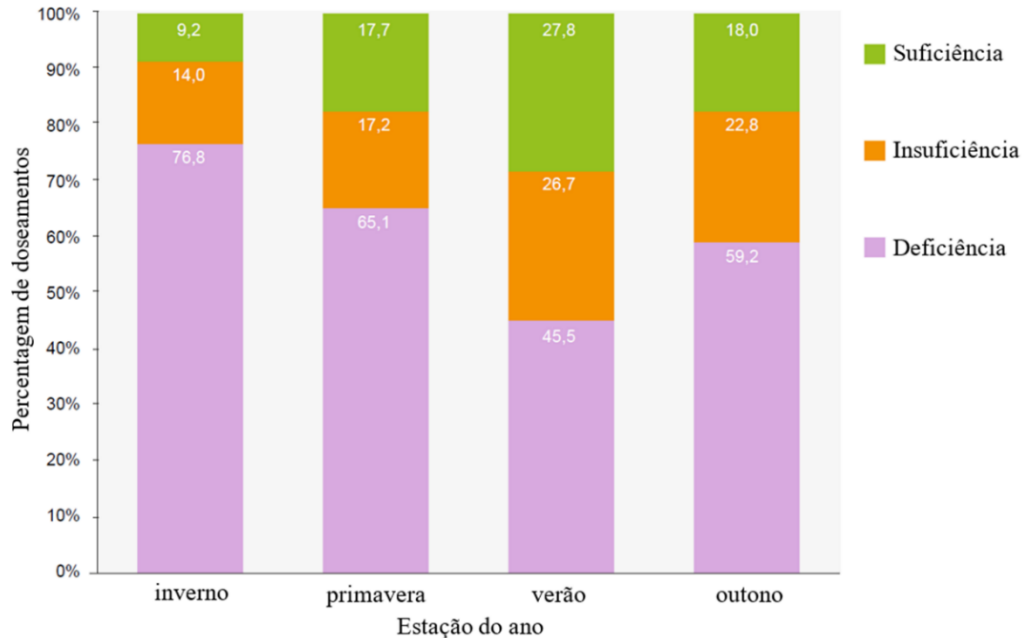


Figura 11 – Níveis séricos de vitamina D em função das estações do ano (J. M. Santos *et al.*, 2015).

Uma revisão sistemática de Manios *et al.* (2018), analisou 107 artigos com 603.093 participantes de 7 países do sul da Europa, um deles Portugal e permitiu verificar que existe uma prevalência de deficiência e insuficiência de vitamina D em recém-nascidos/lactentes e adolescentes, de 20 e 27%, respetivamente. Dado que nestas faixas etárias ocorre o crescimento ósseo, uma desmineralização óssea pode levar ao raquitismo.

O aumento da esperança média de vida a nível mundial e do número de idosos (≥ 65 anos) têm um forte impacto na sociedade, exigindo adaptações e respostas de diversos sectores, nomeadamente dos sistemas de saúde, na promoção de um envelhecimento com qualidade. A população idosa portuguesa tem vindo a aumentar, não sendo acompanhada pelo aumento de nascimentos. Em 2018, representava 21,7% da população residente em Portugal. O índice de envelhecimento¹, em Portugal, em 1961 era 27,5% e em 2018 aumentou para 157,4% (PORDATA, 2018).

Em 2017, um estudo observacional e transversal que abrangueu 1500 portugueses com 65 ou mais anos, visou estudar os níveis de vitamina D na população portuguesa

¹Índice de Envelhecimento = $\frac{\text{população} \geq 65 \text{ anos}}{\text{população} < 15 \text{ anos}} \times 100$

idosos, revelando que 39,6% dos participantes tinham deficiência (< 30 nmol/L) e 29,4% apresentavam níveis inadequados (30 – 49,9 nmol/L). Demonstrou, também, que a nível de distribuição do território nacional, os participantes da região norte e centro encontram-se mais suscetíveis para desenvolver hipovitaminose D (Santos *et al.*, 2017).

1.9.3. Etiologia

O conhecimento sobre a etiologia de uma doença ou de uma carência nutricional é fundamental para se alcançar a base do problema, e desenvolver medidas de prevenção, bem como auxiliar o doente no seu tratamento.

A maior fonte de vitamina D para o ser humano é a síntese cutânea, promovida pela exposição solar, pelo que, uma exposição solar inadequada pode contribuir para a carência nesta vitamina, mas há outros fatores de risco (Figura 12).

A síntese de vitamina D é afetada pelas estações do ano, latitude e hora da exposição solar. Como dito anteriormente, a prevalência de deficiência de vitamina D é superior nos meses de inverno. Um estudo sobre a ação da exposição aos raios UVB na estimulação da síntese cutânea de vitamina D₃ demonstrou que a radiação UVB incidente diminui com o aumento da latitude (O'Neill *et al.*, 2016). Estas variações ocorrem devido à existência do ângulo de Zénite solar, que é o ângulo com que o sol atinge a Terra. Este ângulo define a espessura da camada de ozono que a radiação penetra para atingir a superfície da Terra. O ângulo de Zénite solar é influenciado pela estação do ano, latitude e hora do dia, porque a Terra possui movimento de rotação e translação. Com o aumento da latitude, a camada de ozono é mais espessa e a radiação UVB absorvida é maior, pelo que decrescem os raios UVB incidentes na Terra e, por conseguinte, a síntese cutânea da vitamina D. No inverno, bem como no início e final do dia, este ângulo aumenta e síntese de vitamina D está reduzida (Wacker & Holick, 2013; Zhang & Naughton, 2010).

Os protetores solares, considerados filtros solares, visam proteger a pele da ação dos raios UVB, prevenindo as neoplasias cutâneas. Eles têm capacidade de absorver a radiação (filtros químicos) ou de a refletir (filtros físicos). Assim, a sua utilização pode interferir com a produção endógena de vitamina D, dado que haverá menos radiação incidente no 7-DHC, com menos formação de pré-vitamina D₃. Faurschou *et al.* (2012) demonstraram que um protetor com fator de proteção solar (FPS) 8, usado corretamente, (2 mg.cm⁻²), diminui a produção endógena de vitamina D, mas a sua aplicação em camadas mais finas tem menor impacto. A maioria dos utilizadores aplica aproximadamente 0,5 mg.cm⁻² (Norval & Wulf, 2009). Face à inadequada utilização do

protetor solar, na prática diária, este pode não ter impacto na diminuição da síntese de vitamina D, mas não pode ser ignorado o risco associado a uma exposição solar com proteção insuficiente ou inexistente.

Também a poluição atmosférica funciona como filtro solar aos raios UVB e, portanto, diminui a síntese de vitamina D (Hosseinpanah, Hashemi, Heibatollahi, Moghbel, & Asefzade, 2017). Diretrizes da OMS sobre a qualidade do ar contemplam uma avaliação do tamanho das partículas do ar, bem como a análise quantitativa de O₃, monóxido de carbono (CO), dióxido de azoto (NO₂) e dióxido de enxofre (SO₂) (World Health Organization, 2018). Feizabad *et al.* (2017) concluíram que a prevalência de hipovitaminose D é maior nas cidades poluídas, independentemente da idade, sexo, ingestão de cálcio e de vitamina D. Assim, perante uma hipovitaminose D o local de residência da pessoa é um fator a considerar na procura da causa.

A quantidade de melanina na epiderme, também pode estar associada à hipovitaminose D, por competição com o 7-DHC pela absorção dos fotões de UVB. Assim, indivíduos de pele escura, produzem menos vitamina D do que os de pele branca (Zhang & Naughton, 2010).

As alterações fisiológicas do envelhecimento, como a diminuição do 7-DHC presente na epiderme, concorrem para classificar os idosos como grupo de risco para o défice de vitamina D (Hagenau *et al.*, 2009; Zouboulis & Makrantonaki, 2011). Entre os 20 e os 80 anos, a pele perde aproximadamente 50% da concentração do 7-DHC. Ademais, a diminuição da exposição solar resultante de menos atividades ao ar livre e de mais roupa no corpo, bem como uma má nutrição, são fatores que contribuem para hipovitaminose D na população idosa (Zouboulis & Makrantonaki, 2011).

Durante a gravidez, ocorrem alterações no metabolismo materno do cálcio e da vitamina D devido à exigência fetal de aporte de cálcio (Holick *et al.*, 2011; Mulligan, Felton, Riek, & Bernal-Mizrachi, 2010). Vários estudos relatam uma elevada prevalência de hipovitaminose D nas gestantes (Karras *et al.*, 2016; Lee *et al.*, 2017; Shibata *et al.*, 2011; Souza, Silva, & Figueiredo, 2019). Desta forma, as mulheres grávidas são, também, consideradas um grupo de risco para o desenvolvimento de hipovitaminose D, principalmente no terceiro trimestre, quando ocorre calcificação do esqueleto.

A obesidade, também, está associada à hipovitaminose D. Pensa-se que o mecanismo pelo qual existe baixa concentração de 25(OH)D, é a sequestração por parte da gordura corporal, pois a vitamina D é lipossolúvel (Holick *et al.*, 2011; Pereira-Santos, Costa, Assis, Santos, & Santos, 2015). A gordura subcutânea é a que mais impacto possui,

uma vez que sequestra mais vitamina D₃ sintetizada pela pele, o que resulta numa menor libertação para a corrente sanguínea (Zhang & Naughton, 2010).

Além disto, determinados fármacos podem interferir com os níveis séricos da vitamina D, como é o caso dos antiepiléticos, o fenobarbital e a fenitoína que aumentam a expressão da CYP24A, da rifampicina que induz a CYP3A4 e dos antirretrovirais (Holick *et al.*, 2011; Robien, Oppeneer, Kelly, & Hamilton-reeves, 2013), com maior influência, o efavirenz, que aumenta a expressão da CYP24A1 (Allavena *et al.*, 2012). Um estudo (Baek, Seo, Kim, Kim, & Eun, 2014) que analisou a relação entre o nível sérico de 25(OH)D₃ e o uso de antiepiléticos em crianças e adolescentes demonstrou que pacientes que tomaram antiepiléticos por mais de dois anos apresentaram níveis séricos mais baixos de 25(OH)D₃. Concluiu, também, que os doentes que tomaram oxcarbamazepina, indutor enzimático da CYP3A4, apresentavam níveis mais baixos de vitamina D do que os pacientes que tomaram ácido valpróico, inibidor enzimático. Fármacos que condicionem a absorção de lípidos, como o orlistato, a colestiramina e o colestipol, também interferem com os níveis de vitamina D.

Dado que a vitamina D, quer na forma de ergocalciferol, quer como colecalciferol, e seus metabolitos calcidiol e calcitriol são substratos da CYP3A4 (Schuster, 2011) (Secção 1.4.3, Tabela 4), é expectável que muitos fármacos e outros xenobióticos interfiram com o seu metabolismo, pois trata-se de uma família enzimática com inúmeros substratos, indutores e inibidores.

A síndrome da má absorção de gorduras, associado à doença de Crohn, à fibrose cística, à doença celíaca, à ostomia e cirurgia bariátrica, originam deficiências nutricionais devido à incapacidade de absorver vitaminas lipossolúveis, como a vitamina D (Holick *et al.*, 2011; Maurya & Aggarwal, 2017b; Zhang & Naughton, 2010). No caso de fibrose cística, os doentes apresentam uma diminuição de 30% na absorção desta vitamina quando comparados com pessoas saudáveis (Farraye *et al.*, 2011).

Diversos estudos têm demonstrado que doentes com insuficiência renal crónica (IRC), apresentam maior risco de hipovitaminose D. A produção de calcitriol, que ocorre a nível renal, numa situação de IRC pode estar comprometida devido a vários mecanismos, como a diminuição da filtração renal (Goldsmith, 2016), uma vez que o complexo VDBP-25(OH)D é filtrado nos glomérulos e sofre reabsorção no túbulo proximal, mediada pelos recetores megalina e cubilina (Gois, Wolley, Ranganathan, & Seguro, 2018; Inda Filho & Melamed, 2013). A proteinúria é também um fator associado à hipovitaminose D, pois há um aumento da excreção da VDBP na urina e uma

diminuição da recaptação do 25(OH)D pelos recetores megalina e cubilina. Outros mecanismos estão relacionados com a correção da atividade da 1 α -hidroxilase, devido à hiperfosfatemia e ao aumento de FGF23 (Goldsmith, 2016). IRC em estadio 4 e 5, que implica hemodiálise, não permite produção de 1 α ,25(OH)₂D em quantidades suficientes (Zhang & Naughton, 2010). Num estudo coorte, que incluiu 908 pacientes de 1056 centros de diálise dos EUA, observou-se que 95% e 83% dos doentes em diálise apresentavam valores de 25(OH)D <30 ng/mL e <20 ng/mL, respetivamente. No entanto, concluíram que a hipoalbuminemia, uma pele escura e o início da diálise ser no inverno, são fatores *major* no aumento da predisposição para desenvolver hipovitaminose D (Bhan, Burnett-Bowie, Ye, Tonelli, & Thadhani, 2010).

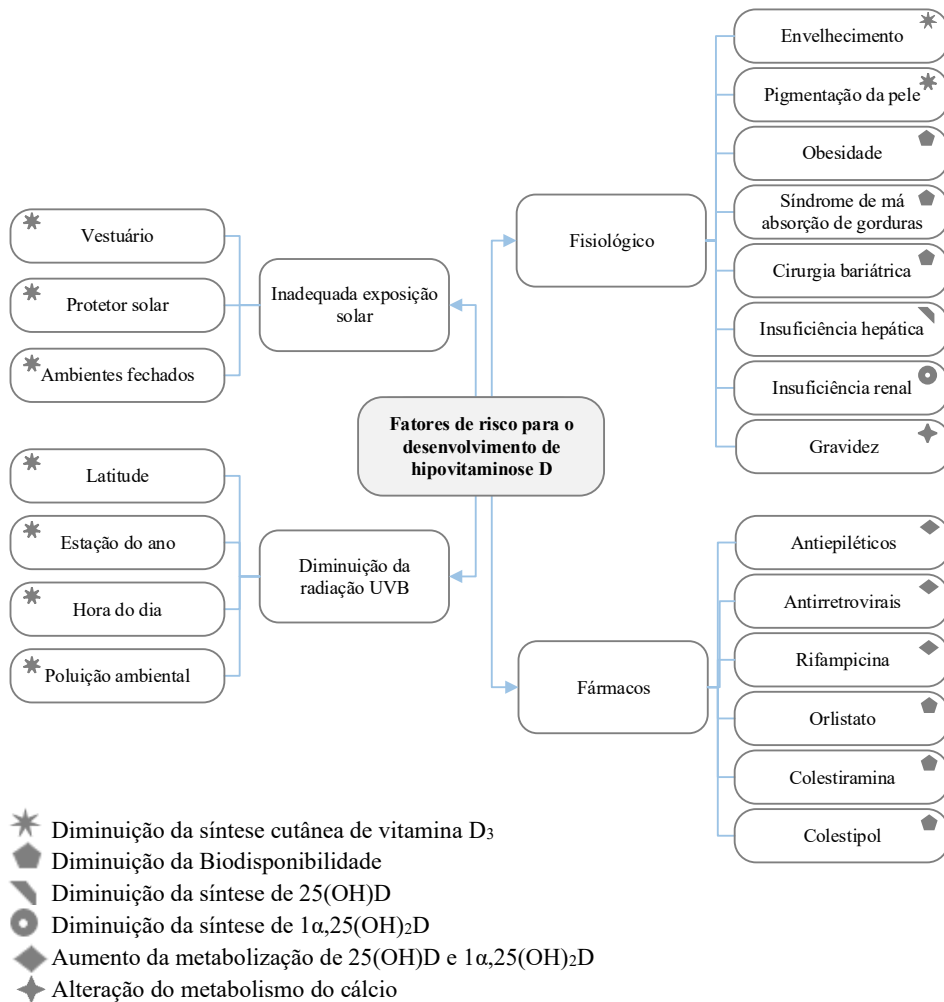


Figura 12 – Etiologia da hipovitaminose D.

1.9.4. Manifestações Clínicas

O diagnóstico de hipovitaminose D nos seres humanos é relativamente complexo devido aos sintomas inespecíficos apresentados pelos doentes.

No caso das crianças com hipovitaminose D, as manifestações clínicas estão fortemente associadas ao raquitismo, doença caracterizada pela mineralização óssea inadequada. Nesta situação, os neonatos e lactentes podem desenvolver tetania (episódios de contração involuntária dos músculos das mãos e pés). Este sintoma pode aparecer, também na adolescência, faixa etária onde ocorre um rápido e acentuado crescimento. A partir dos 6 meses de idade, as crianças podem desenvolver deformações nos ossos, nomeadamente nas pernas, apresentando uma curvatura em arco. As crianças com hipovitaminose D podem, ainda, apresentar irritabilidade e dificuldade em suportar o seu peso corporal, o que se pode manifestar por atrasos no desenvolvimento motor. Porém, o facto das crianças terem deficiência nesta vitamina não tem impacto no desenvolvimento a nível de peso corporal, mas sim da sua altura (Pearce & Cheetham, 2010).

Nos adultos, a deficiência de vitamina D é caracterizada por mialgias e fraqueza muscular, mais frequente nos membros inferiores (Daly, 2010; Pearce & Cheetham, 2010). Dado que são sintomas inespecíficos para a hipovitaminose D, o diagnóstico fica comprometido, podendo ser interpretado como um quadro clínico de doença reumática inflamatória ou passar despercebido, levando ao agravamento e ao aparecimento de outros sintomas inespecíficos, tais como parestesias e artralguas (Annweiler *et al.*, 2010).

Num estudo caso-controlo, elaborado por Heidari, Shirvani, Firouzjahi, Heidari, & Hajian-Tilaki (2010), que teve como finalidade avaliar a associação entre a hipovitaminose D e a ostealgia inespecífica, foi selecionado um conjunto com 276 pacientes que apresentavam dores ósseas e um grupo de controlo com 202 indivíduos, sem ostealgia. Os indivíduos com ostealgia (tibialgia, artralgia e dor generalizada) apresentavam elevada prevalência de hipovitaminose D ao invés do grupo controlo.

Outro sintoma associado à hipovitaminose D é a fadiga (Johnson & Sattari, 2015; Nowak *et al.*, 2016; Roy, Sherman, Monari-Sparks, Schweiker, & Hunter, 2014). Um estudo randomizado duplo-cego, controlado por placebo, procurou avaliar o efeito da administração oral de uma dose de 100.00 UI de vitamina D₃, em indivíduos com diagnóstico de fadiga, mas não portadores de outra patologia física ou mental. Os resultados demonstraram uma melhoria significativa do estado de fadiga de todos os pacientes pertencentes ao grupo com vitamina D₃, por comparação com o grupo controlo

(Nowak *et al.*, 2016). Dado que se verifica melhoria da fadiga com implementação de terapêutica com vitamina D, pode ser considerada um sintoma de hipovitaminose D.

Nos adultos a hipovitaminose D severa pode desencadear o aparecimento de osteomalacia, caracterizada por osteopenia (Pearce & Cheetham, 2010).

Em suma, é possível concluir que o quadro clínico de hipovitaminose D não é característico, originando sintomas muito inespecíficos, passíveis de induzir noutro diagnóstico. Porém, em situação de hipovitaminose D severa, existe um quadro clínico específico, relacionado com o raquitismo e a osteomalacia, patologias associadas a uma mineralização inadequada, que pode originar deformação óssea.

1.9.5. Complicações

O desenvolvimento de hipovitaminose D pode originar complicações fisiológicas devido às funções que a vitamina D desempenha no organismo humano. A principal consequência advém da perturbação do metabolismo ósseo. Perante um nível sérico diminuído de 25(OH)D, existe menor absorção de cálcio e de fosfato, resultando no aumento da PTH (Binkley *et al.*, 2010). Esta hormona estimula a síntese de osteoclastos, responsáveis pela degradação do osso, originando uma diminuição da densidade óssea, com risco aumentado de osteopenia e de osteoporose (Nair & Maseeh, 2012).

A vitamina D influencia a atividade do sistema imunitário (secção 1.5.3). Em níveis deficientes, aumenta a maturação dos monócitos em macrófagos, estimulando a secreção de citocinas inflamatórias (IL-1, IL-6, IL-12 e TNF- α) e, também, ocorre a maturação das células dendríticas com aumento da expressão de CD40, de CD80 e de CD86 e da síntese de IL-12 que ativam as células Th1. O aumento de IL-12 diminui a produção de linfócitos Th2 que tem o efeito de diminuir a síntese de citocinas anti-inflamatórias (IL-4 e IL-10). A diminuição de IL-10, origina uma diminuição dos linfócitos Treg, que exercem funções supressoras das respostas imunes para com os antígenos próprios. Com hipovitaminose D, as pessoas com predisposição para doenças inflamatórias auto-imunes, como a Esclerose Múltipla (Sintzel, Rametta, & Reder, 2018; Va *et al.*, 2018; Zheng, He, Liu, Zhu, & Jin, 2018) e a Artrite Reumatóide (Meena, Chawla, Garg, Batta, & Kaur, 2018; Ramu, Arya, Chitkara, Taneja, & Ali, 2018), têm maior probabilidade de as desenvolver. No caso da esclerose múltipla, a comunidade científica refere que existe benefício na terapêutica com vitamina D, em indivíduos com hipovitaminose D, em risco de desenvolver a doença (Sintzel *et al.*, 2018). No entanto, se

a doença já está instalada, a terapêutica com vitamina D não acarreta benefício terapêutico (Va *et al.*, 2018; Zheng *et al.*, 2018).

No que se refere ao sistema cardiovascular, dado que o calcitriol tem ação na inibição da renina, a sua diminuição pode estar associada a alterações da pressão arterial.

1.9.6. Prevenção e Tratamento

Para além das medidas não farmacológicas como a dieta (Anexo 1), e o aumento da exposição solar, o nível sérico adequado/suficiente de vitamina D pode ser obtido através da suplementação terapêutica (administração de medicamentos) ou de suplementos alimentares. A suplementação terapêutica permite prevenir uma deficiência de vitamina D, mas, também, efetuar a correção do nível sérico da 25(OH)D quando este se encontra num valor considerado insuficiente/deficiente.

Atualmente, em Portugal, vigora a Norma Clínica n.º 004/2019 referente à “Prevenção e Tratamento da Deficiência de Vitamina D”, segundo a qual, a suplementação de vitamina D só deverá ser efetuada nas situações apresentadas na Tabela 14.

No caso dos indivíduos com IRC, a norma da DGS refere que a determinação do nível sérico da 25(OH)D deve ser considerado. Porém, não indica expressamente que os doentes com IRC devem utilizar o fármaco na forma ativa, 1 α ,25(OH) $_2$ D (calcitriol), uma vez que a função renal se encontra diminuída e a metabolização do calcidiol em calcitriol pode estar, por conseguinte, comprometida. Na secção 1.9.6.1 são abordados os medicamentos que contêm vitamina D.

Tabela 14 - Recomendação sobre a suplementação de vitamina D (Direção Geral da Saúde, 2019).

Situação Clínica	Dose a prescrever (UI/dia)	Via de Administração	Observações
Criança saudável até 1 ano	400	Via oral	Independentemente da dieta
Raquitismo de origem nutricional em criança com idade \geq 1 ano e $<$ 10 anos	2.000	–	Período mínimo de 3 meses
Adultos e idosos até aos 70 anos	600	–	Com deficiência confirmada
Idosos \geq 70 anos	800	–	Com deficiência confirmada
Gravidade elevada (Fratura, osteoporose)	1.000 – 2.000	–	OU, excecionalmente: 50.000 UI/semana, 2 meses consecutivos, seguida de 50.000 UI/2 semanas, 6 anos consecutivos

1.9.6.1. Medicamentos que contêm vitamina D

Identificada a carência de vitamina, ocorre a necessidade de a suplementar, ou seja, suprimir a deficiência através da administração de medicamentos (Tabela 15) e promover a ingestão de alimentos com elevado teor em vitamina D (secção 1.3.2).

De acordo com o Estatuto do Medicamento (Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, artigo 3º, na sua atual redação) entende-se por medicamento “toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas” (Decreto-Lei n.º 176/2016, de 30 de agosto do Ministério da Saúde, 2006).

Em Portugal, o consumo de medicamentos com vitamina D aumentou nos últimos anos. Segundo dados disponibilizados pelo Centro de Controlo e Monitorização do Sistema Nacional de Saúde (CCMSNS), no período de 1 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2018, os medicamentos comparticipados e dispensados em regime ambulatorio, não contemplando os medicamentos relativos ao meio hospitalar, aumentaram em 113%. Entre janeiro e maio de 2019, foram dispensadas 757.864 embalagens que corresponde a 5.913.215€² gastos. O valor de 13.115.888€² gasto em medicamentos com vitamina D no ano de 2018, ultrapassou, em mais do dobro, o valor de 5.407.322€², correspondente ao ano de 2010.

Os medicamentos apresentados na Tabela 15 foram obtidos em pesquisa por denominação comum internacional (DCI) no *Infomed*, plataforma digital da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED).

Tabela 15 – Medicamentos não genéricos com vitamina D, autorizados em Portugal, respetiva forma farmacêutica, dosagem e classificação quanto à dispensa (Adaptado de Infarmed, 2019).

DCI	Nome do Medicamento	Forma Farmacêutica	Dosagem	Classificação quanto à dispensa
Alfacalcidol	Etalpa	Cápsula	0,25 µg	MSRM
Alfacalcidol	Etalpa	Cápsula	0,5 µg	MSRM
Alfacalcidol	Etalpa	Cápsula	1 µg	MSRM
Alfacalcidol	Etalpa	Gotas orais, solução	2 µg/ml	MSRM

² Valores correspondentes ao preço de venda ao público (PVP).

Suplementação de Vitamina D

DCI	Nome do Medicamento	Forma Farmacêutica	Dosagem	Classificação quanto à dispensa
Alfacalcidol	Etalpha	Solução para perfusão	2 µg/ml	MSRM restrita – alínea a)
Vitaminas do complexo B + Ácido ascórbico + Ergocalciferol + Retinol	Vi-Dailin®	Emulsão oral	Associação	MNSRM
Ácido alendrónico + Cálcio + Colecalciferol	Tridepos®	Comprimido revestido + Comprimido	70 mg + 500 mg + 800 UI	MSRM
Ácido alendrónico + Colecalciferol	Adrovanse®	Comprimido	70 mg + 2.800 UI	MSRM
Ácido alendrónico + Colecalciferol	Adrovanse®	Comprimido	70 mg + 5.600 UI	MSRM
Ácido alendrónico + Colecalciferol	Fosavance®	Comprimido	70 mg + 2.800 UI	MSRM
Ácido alendrónico + Colecalciferol	Fosavance®	Comprimido	70 mg + 5.600 UI	MSRM
Ácido alendrónico + Colecalciferol	Vantavo®	Comprimido	70 mg + 2.800 UI	MSRM
Ácido alendrónico + Colecalciferol	Vantavo®	Comprimido	70 mg + 5.600 UI	MSRM
Ácido ibandrónico + Colecalciferol	Atrolif®	Comprimido revestido por película	150 mg + 22.400 UI	MSRM
Carbonato de cálcio + Colecalciferol	Cacit®	Granulado efervescente	1250 mg + 440 UI	MSRM
Carbonato de cálcio + Colecalciferol	Cacit®	Granulado efervescente	2500 mg + 880 UI	MSRM
Carbonato de cálcio + Colecalciferol	Calcimed D3®	Comprimido para mastigar	1000 mg + 880 UI	MSRM
Carbonato de cálcio + Colecalciferol	Cálcio + Vitamina D3 Farmalíder®	Comprimido efervescente	1000 mg + 880 UI	MSRM
Carbonato de cálcio + Colecalciferol	Cálcio + Vitamina D3 Farmalíder®	Suspensão oral	1200 mg/6 ml + 800 UI/6 ml	MSRM
Carbonato de cálcio + Colecalciferol	Calcior-D®	Comprimido para mastigar	1500 mg + 400 UI	MSRM
Carbonato de cálcio + Colecalciferol	Calcitab D®	Comprimido orodispersível	1500 mg + 400 UI	MSRM
Carbonato de cálcio + Colecalciferol	Calcitab D®	Comprimido para mastigar	1500 mg + 400 UI	MSRM
Carbonato de cálcio + Colecalciferol	Calcium D Sandoz®	Comprimido efervescente	1500 mg + 400 UI	MSRM
Carbonato de cálcio + Colecalciferol	Caltrate®	Comprimido revestido por película	600 mg + 400 UI	MSRM
Carbonato de cálcio + Colecalciferol	Demilos®	Comprimido orodispersível	1500 mg + 1.000 UI	MSRM
Carbonato de cálcio + Colecalciferol	Densical D®	Comprimido para mastigar	1500 mg + 400 UI	MSRM
Carbonato de cálcio + Colecalciferol	Ideos®	Comprimido para mastigar	1250 mg + 400 UI	MSRM
Carbonato de cálcio + Colecalciferol	Natecal D®	Comprimido orodispersível	1500 mg + 400 UI	MSRM
Carbonato de cálcio + Colecalciferol	Natecal D®	Comprimido para mastigar	1500 mg + 400 UI	MSRM
Carbonato de cálcio + Colecalciferol	Recifor®	Comprimido revestido por película	500 mg + 800 UI	MSRM
Carbonato de cálcio + Colecalciferol	Riliscal®	Comprimido orodispersível	600 mg + 1.000 UI	MSRM

DCI	Nome do Medicamento	Forma Farmacêutica	Dosagem	Classificação quanto à dispensa
Colecalciferol	D Med Azevedos [®]	Solução oral	100.000 UI/ml	MNSRM
Colecalciferol	D Med Azevedos [®]	Solução oral	25.000 UI/ml	MNSRM
Colecalciferol	Deltius [®]	Cápsula	25.000 UI	MSRM
Colecalciferol	Deltius [®]	Cápsula	50.000 UI	MSRM
Colecalciferol	Deltius [®]	Gotas orais, solução	10.000 UI/ml	MSRM
Colecalciferol	Deltius [®]	Solução oral	25.000 UI/2.5 ml	MSRM
Colecalciferol	Deltius [®]	Solução oral	50.000 UI/2.5 ml	MSRM
Colecalciferol	Egostar [®]	Comprimido revestido por película	22.400 UI	MSRM
Colecalciferol	Fultium-D3 [®]	Cápsula mole	20.000 UI	MSRM
Colecalciferol	Fultium-D3 [®]	Cápsula mole	800 UI	MSRM
Colecalciferol	Fultium-D3 [®]	Gotas orais, solução	10.000 UI/ml	MSRM
Colecalciferol	Molinar [®]	Comprimido revestido por película	22.400 UI	MSRM
Colecalciferol	Pravid [®]	Comprimido revestido por película	30.000 UI	MSRM
Colecalciferol	Thorens [®]	Cápsula	25.000 UI	MSRM
Colecalciferol	Thorens [®]	Gotas orais, solução	10.000 UI/ml	MSRM
Colecalciferol	Thorens [®]	Solução oral	25.000 UI/2.5 ml	MSRM
Colecalciferol	Vigantol [®]	Solução oral	0.5 mg/ml	MSRM
Fosfato tricálcico + Colecalciferol	Bidiam [®]	Granulado para suspensão oral	1200 mg + 800 UI	MSRM
Gluconato de cálcio + Hidrogenofosfato de cálcio + Colecalciferol	Dagravit D Calcium [®]	Comprimido para mastigar	250 mg + 250 mg + 100 UI	MNSRM
Retinol + Colecalciferol	Vitamina A composta Labesfal [®]	Pomada	212.5 UI/g + 21.25 UI/g	MNSRM
Vitaminas do complexo B + Ácido ascórbico + Colecalciferol + Retinol	Dagravit 8 [®]	Solução oral	Associação	MNSRM
Calcifediol	Dedrogyl	Solução oral	0,15 mg/mL	MSRM
Calcifediol	Vitodê	Solução oral	0,266 mg/1,5 mL	MSRM
Calcitriol	Calcitriol Generis [®]	Solução injetável	0.001 mg/ml	MSRM restrita – alínea b)
Calcitriol	Rocaltrol [®]	Cápsula mole	0.25 µg	MSRM
Calcitriol	Silkis [®]	Pomada	3 µg/g	MSRM

□: Comercializado; ■: Não comercializado; **MSRM**: Medicamento sujeito a receita médica; **MNSRM**: Medicamento não sujeito a receita médica; **MSRM-restrita alínea a)**: uso exclusivo hospitalar; **MSRM-restrita alínea b)**: destinam-se a patologias cujo diagnóstico seja efetuado apenas em meio hospitalar (Decreto-Lei n.º 176/2016, de 30 de agosto do Ministério da Saúde, 2006).

Da análise da Tabela 15, verifica-se que a vitamina D se encontra disponível em oito formas farmacêuticas, 6 das quais para administração oral: emulsão oral, comprimido (orodispersíveis, revestidos por película, efervescentes, mastigáveis,...), suspensão oral, solução oral, cápsulas de gelatina dura e mole, granulado para suspensão oral, pomada e solução injetável. A diversidade na utilização das formas farmacêuticas está relacionada com a biodisponibilidade do fármaco. Segundo a literatura, a vitamina D apresenta maior biodisponibilidade quando veiculada em formulações líquidas com características oleosas, seguido de veiculação em pó (Grossmann & Tangpricha, 2010).

Os medicamentos Egostar[®], Molinar[®] e Pravid[®], são apresentados sob a forma farmacêutica de comprimidos revestidos por película. Estes possuem um sistema de libertação modificada, por revestimento gastrorresistente, neste caso o hipromelose (Jaba Recordati, 2014), que tem como finalidade garantir a libertação do fármaco (vitamina D) no seu local de absorção, intestino delgado, de forma a aumentar a sua biodisponibilidade.

O medicamento Rocaltrol[®], que se encontra na forma farmacêutica cápsulas de gelatina mole, é uma formulação à base de lípidos, estratégia utilizada para melhorar a biodisponibilidade do fármaco (Savla, Browne, Plassat, Wasan, & Wasan, 2017). Na sua formulação contêm triglicéridos de cadeia média (veículo oleoso) (Roche, 2011), que contribui para aumentar a solubilidade no trato gastrointestinal, promovendo a incorporação nos quilomícrons (Nikolakakis & Partheniadis, 2017).

O medicamento Silkis[®], em pomada de aplicação tópica, tem indicação terapêutica em psoríase em placa, ligeira a grave, com envolvimento de, até 35% da superfície corporal. A vitamina D possui esta indicação terapêutica devido à sua ação anti-inflamatória.

Por fim, o medicamento Etalpa[®], que é constituído pelo fármaco alfacalcidol ($1\alpha(\text{OH})\text{D}$), análogo da vitamina D. Este fármaco é um precursor sintético considerado um pró-fármaco, uma vez que é metabolizado pela enzima 25-hidroxilase, no fígado, para se obter a forma biologicamente ativa da vitamina D₃ (Leysens, Verlinden, & Verstuyf, 2014; Plum & Deluca, 2010). Porém, para a obtenção do calcitriol não necessita de ser metabolizado pela enzima 1α -hidroxilase (Christakos *et al.*, 2016). A sua utilização está aprovada na Europa e no Japão para o tratamento da osteodistrofia renal, situação caracterizada por perturbações do metabolismo cálcio-fosfato causadas por uma redução da síntese endógena de $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$, em pacientes submetidos a hemodiálise por períodos longos (Leo Farmacêuticos, 2006).

1.9.6.2. Suplementos alimentares com vitamina D

Segundo o Decreto-Lei n.º118/2015, de 23 de junho, artigo 3.º, entende-se por suplemento alimentar “os géneros alimentícios que se destinam a complementar e ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estemes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frascos com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida”. Em Portugal, os suplementos alimentares estão ao encargo da Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV). A fiscalização do cumprimento das normas compete à Autoridade de Segurança Alimentar e Económica (ASAE) (Decreto-Lei n.º 118/2015, de 23 de junho do Ministério da Agricultura e do Mar, 2015).

As informações nutricionais referentes às vitaminas e minerais encontram-se presentes no Decreto-Lei n.º 54/2010, que altera o Decreto-Lei n.º 166/2004. A quantidade de vitaminas deve ser expressa em percentagem da DDR, que em Portugal é de 5 µg para a vitamina D (Anexo I do Decreto-Lei n.º 54/2010).

Os suplementos alimentares não podem alegar profilaxia, tratamento ou cura de doenças, devendo cumprir as alegações nutricionais presentes no Regulamento (CE) N.º 1924/2006 e as alegações de saúde presentes no Regulamento (EU) n.º 432/2012.

A lista de suplementos alimentares contendo vitamina D, **disponíveis em Portugal e com o código nacional do produto (CNP) atribuído** foi disponibilizada pela Associação Nacional de Farmácias (ANF) e inclui os suplementos alimentares autorizados até ao mês de janeiro de 2018 (Anexo 2). Dos 329 suplementos alimentares comercializados com CNP, 92,7% contêm vitamina D₃, 2,7% vitamina D₂ e 4,6% não especificam qual a forma de vitamina incluída.

Em suma, os suplementos alimentares contribuem para complementar a dieta de um indivíduo. No entanto, observa-se que diversos suplementos alimentares indicam, no rótulo, conter uma quantidade de vitamina D superior à recomendada, situação que é contraditória face à sua função. Estes são apenas administrados por via oral, não estando sujeitos aos mesmos ensaios e à mesma legislação dos medicamentos, sendo que a sua qualidade, segurança e eficácia não necessitam de ser comprovadas para autorização da sua comercialização.

2. Revisão Sistemática

2.1. Objetivo e Questão para Investigação

A vitamina D, vitamina lipossolúvel, como mencionado anteriormente apresenta um papel importante na regulação dos processos fisiológicos e conseqüentemente, tem vindo a ser associada a diversas patologias. Com o aumento do seu consumo em Portugal, através da suplementação terapêutica e da administração de suplementos alimentares, é pertinente esclarecer se a suplementação de vitamina D é eficaz no aumento do nível sérico de 25(OH)D. A aquisição deste conhecimento contribui, também, para uma decisão mais consciente e justificada sobre a suplementação de vitamina D face ao diagnóstico de uma hipovitaminose D ou em situações de prevenção.

A presente revisão sistemática tem como objetivo avaliar se a suplementação de vitamina D é eficaz na normalização dos níveis séricos de 25(OH)D.

A prossecução deste objetivo visa responder à questão de investigação: Qual é a influência da suplementação da vitamina D no aumento da sua concentração sérica na população adulta?

A questão de investigação foi formulada com base no critério PECO, no qual, são considerados quatro componentes: população (P – “*population*”), exposição (E – “*exposition*”), controlo (C – “*control*”) e resultado (O – “*outcome*”). Na questão de investigação do presente trabalho apenas foram utilizados três componentes (Tabela 16), tendo sido considerado o P, E e O.

Tabela 16 – Elementos do critério PECO utilizados na pesquisa eletrónica.

Elemento	Explicação
P (População)	Adulta
E (Exposição)	Suplementação de vitamina D
O (Resultado)	Aumento da concentração sérica da vitamina D

2.2. Material e Métodos

A metodologia utilizada para efetuar esta revisão sistemática baseou-se nas diretrizes PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises).

Visto que se pretende identificar informação relevante, precisa e consistente acerca do assunto em estudo, na pesquisa efetuada foram utilizadas palavras-chaves que constituem um *Medical Subject Heading* (MeSH), de forma a utilizar uma linguagem documental comum e universal.

Os termos MeSH utilizados foram: ("Vitamin D/drug therapy"[Mesh] OR "Vitamin D/therapeutic use"[Mesh] OR "Vitamin D/therapy"[Mesh] OR "Ergocalciferol/drug therapy"[Mesh] OR "Ergocalciferol/therapeutic use"[Mesh] OR "Ergocalciferol/therapy"[Mesh] OR "Cholecalciferol/therapeutic use"[Mesh] OR "Cholecalciferol/therapy"[Mesh] OR "Dietary Supplements/therapeutic use"[Mesh] OR "Dietary Supplements/therapy"[Mesh]) AND ("Serum/blood"[Mesh] OR "Serum/drug effects"[Mesh] OR "Serum/pharmacokinetics"[Mesh] OR "25-Hydroxyvitamin D 2/blood"[Mesh] OR "25-Hydroxyvitamin D 2/pharmacokinetics"[Mesh] OR "Calcifediol/blood"[Mesh] OR "Calcifediol/pharmacokinetics"[Mesh]).

2.3. Critérios de Elegibilidade

2.3.1. Critérios de Inclusão

- Artigos sobre estudos em humanos;
- Faixa etária adultos;
- Ano de publicação entre 2009 e 2019 inclusive;
- Artigos relativos a suplementação apenas com vitamina D;
- Artigos com suplementação com forma farmacêutica oral.

2.3.2. Critérios de Exclusão

- Artigos que não estejam no idioma inglês ou português;
- Artigos anteriores a 2009;
- Artigos de medicinas alternativas;
- Artigos relativos a suplementação de calcitriol;
- Artigos de ensaios em animais.

2.4. Fontes de Informação

Para obtenção dos artigos selecionados foi realizada uma pesquisa eletrônica na base de dados Pubmed. A última pesquisa eletrônica foi efetuada a 2 de outubro de 2019.

2.5. Resultados

2.5.1. Seleção de estudos

Da pesquisa efetuada obtiveram-se 197 artigos e através da análise do título e do resumo foram excluídos 162, ficando 35 artigos. Após avaliação dos estudos pela leitura integral, foram excluídos 10 artigos, sendo utilizados 25 artigos para a revisão sistemática (Figura 13).

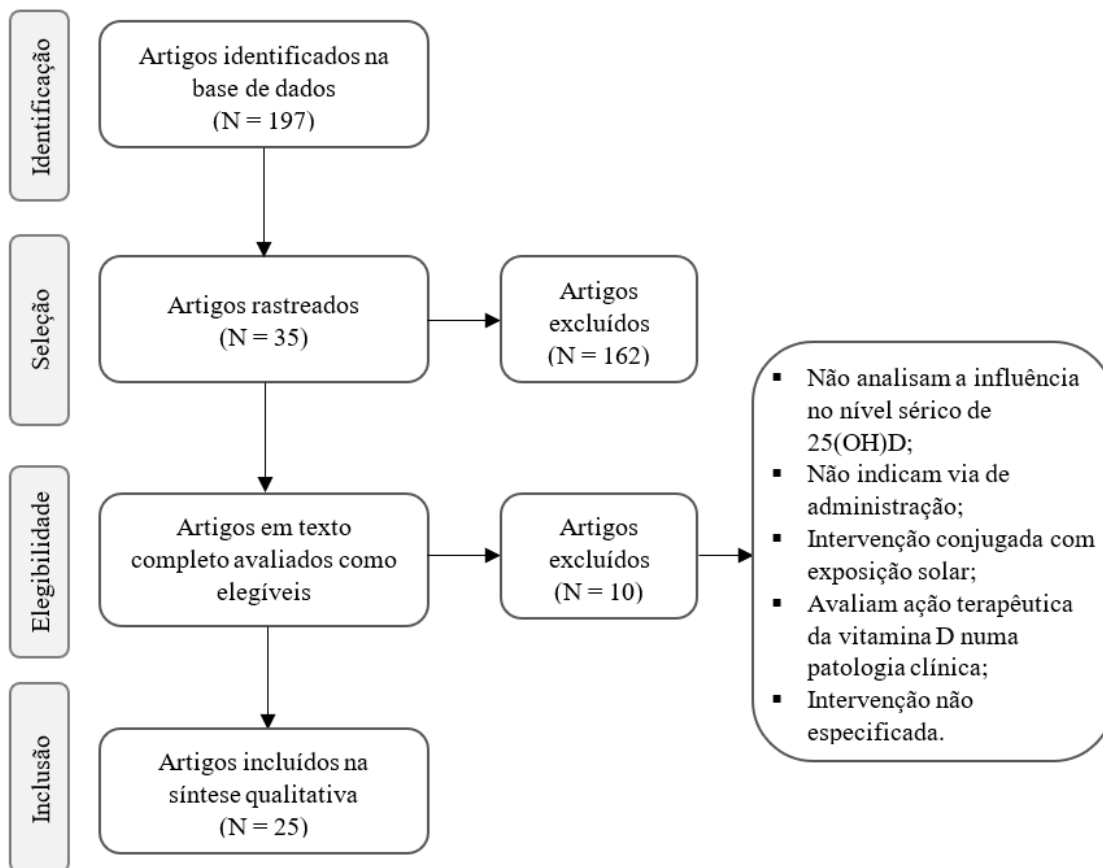


Figura 13 – Fluxograma do processo de pesquisa e seleção dos dados com as diferentes fases

As características dos estudos selecionados estão presentes na Tabela 17, tendo sido usada a tabela de níveis de evidência do *Centre for Evidence-Based Medicine* (CEBM) que utiliza uma escala com cinco níveis, na qual o nível de evidência 1 corresponde a um estudo com melhor qualidade.

Tabela 17 – Quadro resumo dos artigos selecionados onde se destaca o desenho, variáveis de estudo, duração da intervenção, dose administrada e principais resultados.

Referência	Desenho	Variáveis	Amostra	Duração da intervenção	Dose administrada	Alimentos	Método de análise	Resultados
(Carbonare, Valenti, <i>et al.</i> , 2018)	Experimental n = 44	Nível sérico de 25(OH)D	Idosos* ³ (≥ 65 anos)	G1: 6 meses G2: 6 e 18 meses	G1: 1.750 UI/dia G2: 50.000 UI/mês Colecalciferol (gotas)	NA	ELISA	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ significativo de [25(OH)D] em ambos os grupos ($p < 0,05$). • Efeito terapêutico ≈ nos dois grupos.
(Ikemoto <i>et al.</i> , 2018)	Ensaio Clínico n = 23	Nível sérico de 25(OH)D	♀ Inférteis* ³	3 meses	1.000 UI/dia, colecalciferol	NA	RIA	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ significativo de [25(OH)D] ($p < 0,0001$).
(Shieh <i>et al.</i> , 2018)	Randomizado Controlado n = 35	Nível sérico de 25(OH)D total e 1 α ,25(OH) ₂ D	≥ 18 anos* ¹	16 semanas	G1: 2.400 UI/dia colecalciferol G2: 800 UI/dia calcidiol (comprimido)	NA	LC-MS/MS	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ significativo [25(OH)D] ($p < 0,0001$) após 4 semanas em ambos os grupos. • ↑ significativo entre a 4^a e 8^a semana, de [25(OH)D] com colecalciferol ($p = 0,02$) e sem alterações significativas com calcidiol ($p = 0,1$). • Sem alterações significativas de [1α,25(OH)₂D] ($p = 0,4$).
(De Niet <i>et al.</i> , 2018)	Randomizado Aberto n = 60	Nível sérico 25(OH)D ₃ e 1 α ,25(OH) ₂ D	18 – 55 anos* ¹	G1: 75 dias G2: 50 dias	G1: 2.000 UI/dia G2: 50.000 UI/mês Colecalciferol (âmpola)	NA	LC-MS/MS	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ significativo de [25(OH)D₃] em ambos os grupos ($p < 0,0001$). • ↑+ rápido de [25(OH)D₃] nos primeiros 5 dias ($p < 0,05$) mas não nos restantes dias ($p > 0,05$) no grupo 2. • ↑ significativo de [1α,25(OH)₂D₃] no grupo 1, até ao dia 25 ($p = 0,04$), e no grupo 2, até ao dia 75 ($p = 0,0004$).
(Ghai <i>et al.</i> , 2017)	Aberto Não Controlado n = 68	Nível sérico de 25(OH)D	18 – 75 anos Lombalgia crónica* ³	8 semanas	60.000 UI/semana Colecalciferol	Copo de leite	CLIA	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ significativo de [25(OH)D] ($p < 0,01$). • A posologia corrigiu [25(OH)D].
(Owens <i>et al.</i> , 2017)	Randomizado Coorte n = 42	Nível sérico de 25(OH)D	23 – 29 anos Atletas de alta competição ♂	12 semanas	35.000 UI/semana 70.000 UI/semana Colecalciferol (cápsula)	NA	LC-MS/MS	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ de [25(OH)D] ≈ em ambos os grupos.
(Delomas, Hertzog, Vogel, & Lang, 2017)	Randomizado Controlado Cego n = 111	Nível sérico de 25(OH)D	≥ 75 anos Institucionalizados	6 semanas	G controlo: posologia de acordo com [25(OH)D] G intervenção: 100.000 UI/2 semanas, colecalciferol	NA	–	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ + significativo de [25(OH)D] no G intervenção vs. G controlo ($p < 0,0001$). • A posologia do G intervenção é segura.

Suplementação de Vitamina D

Referência	Desenho	Variáveis	Amostra	Duração da intervenção	Dose administrada	Alimentos	Método de análise	Resultados
(Takács <i>et al.</i> , 2017)	Ensaio Clínico Randomizado Prospetivo n = 61	Nível sérico de 25(OH)D total	≥ 18 anos* ¹	3 meses	GA: 1.000 UI/dia GB: 7.000 UI/semana GC: 30.000 UI/mês Colecalciferol	NA	CLIA	<ul style="list-style-type: none"> • Normalização de [25(OH)D] nos 3 grupos • [25(OH)D]₉ total > 20 ng/mL mas < 30 ng/mL; GA • Nos G B e C não houve efeitos adversos.
(Wetmore, Kimber, Mahnken, & Stubbs, 2016)	Randomizado Duplo-cego n = 41	Nível sérico de 25(OH)D	43 – 75 anos IRC sem hemodiálise (estadio 3-5) * ³	12 semanas	G1: 50.000 UI/semana colecalciferol G2: 50.000 UI/semana ergocalciferol	NA	HPLC-MS/MS	<ul style="list-style-type: none"> • > ↑ significativo de [25(OH)D] no G1 vs G2 (<i>p</i> < 0,01).
(Yilmaz, Salli, Cingoz, Kucuksen, & Ugurlu, 2016)	Experimental n = 58	Nível sérico de 25(OH)D ₃	27 – 47 anos dor músculo-esquelética crônica generalizada* ²	3 meses	50.000 UI/semana Colecalciferol	NA	LC-MS/MS	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ significativo de [25(OH)D₃] (<i>p</i> < 0,001). • - A posologia é segura.
(Chen <i>et al.</i> , 2016)	Experimental n = 28	Nível sérico de 25(OH)D ₃	25 – 35 anos* ³	Dose única	300.000 UI/8mL Colecalciferol (ampola)	NA	LC-MS/MS	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ significativo de [25(OH)D₃] (<i>p</i> < 0,01). • [25(OH)D₃] > 35 ng/mL durante 56 dias • T_{max} = 5 dias. • A dose administrada é segura.
(Todd <i>et al.</i> , 2016)	Randomizado Aberto Cross-over n = 22	Nível sérico de 25(OH)D total	≥ 18 anos Saudáveis	2 x (4 semanas) Interrupção 10 semanas	3.000 UI (spray oral) 1.000 UI t.i.d. (cápsula) Colecalciferol	Jejum	LC-MS/MS	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ significativo de [25(OH)D]: com spray oral (<i>p</i> < 0,001) e cápsula (<i>p</i> < 0,001). • Efetividade do spray oral = cápsulas moles no aumento da vitamina D.
(Camozzi <i>et al.</i> , 2016)	Experimental n = 28	<ul style="list-style-type: none"> • Nível sérico de 25(OH)D total • 1α,25(OH)₂D total 	25 – 67 anos ♀ saudáveis agrupadas pelo IMC	Dose única	300.000 UI Colecalciferol (ampolas)	Fatia de pão	- CLIA - RIA	<ul style="list-style-type: none"> • Após 1 semana, [25(OH)D] ↑ em todos os G • [25(OH)D] no G com IMC normal foi significativamente ≠ entre os indivíduos com excesso de peso e obesidade (<i>p</i> = 0,0268 e <i>p</i> = 0,0002, respectivamente). • Correlação (-) entre [25(OH)D] e peso corporal (<i>p</i> < 0,0001). • Correlação (+) entre [25(OH)D] e [1α,25(OH)₂D] (<i>p</i> = 0,0095). • Após 30 dias, [25(OH)D] ↓ em todos os G
(Cavalier <i>et al.</i> , 2016)	Randomizado Aberto Cross-over n = 88	Nível sérico de 25(OH)D ₃	18 – 55 anos* ¹	2 tomas com intervalo de 60 dias	50.000 UI de colecalciferol (ampola)	<ul style="list-style-type: none"> • Jejum • Teor de gordura padronizado 	LC-MS/MS	<ul style="list-style-type: none"> • Biodisponibilidade não foi influenciada por de alimentos (<i>p</i> > 0,059).

Referência	Desenho	Variáveis	Amostra	Duração da intervenção	Dose administrada	Alimentos	Método de análise	Resultados
(Lehmann <i>et al.</i> , 2016)	Randomizado Duplo-cego Controlado com placebo n = 105	Nível sérico de 25(OH)D ₃ , 1α,25(OH) ₂ D ₃ e 24R,25(OH) ₂ D ₃	20 – 71 anos Saudáveis	12 semanas	G1: 800 UI/dia colecalciferol G2: placebo (comprimido)	NA	LC-MS/MS ELISA	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ significativo de [25(OH)D₃] às 8 e às 12 semanas no G1 ($p < 0,001$). • Correlação + entre [25(OH)D₃] e [1α,25(OH)₂D₃] ($p < 0,001$) e entre [25(OH)D₃] e [24R,25(OH)₂D₃] ($p < 0,001$).
(Melhem, Aiedeh, & Hadidi, 2015)	Prospetivo Coorte n = 105	Nível sérico de 25(OH)D total	18 – 79 anos* ¹ Saudáveis	G1: 10 dias G2: 1 dia	G1: 50.000 UI/dia colecalciferol (cápsula) G2: 600.000 UI ergocalciferol (sol. oral)	NA	LC-MS/MS	<ul style="list-style-type: none"> • 96,3% dos indivíduos do G1 e 40% do G2 atingiram [25(OH)D] > 20 ng/mL. • 92,6% dos indivíduos do G1 e 8% do G2 atingiram [25(OH)D] > 30 ng/mL.
(Oliveri <i>et al.</i> , 2015)	Randomizado Cego Controlado com placebo n = 33	Nível sérico de 25(OH)D total	24 – 46 anos Saudáveis	14 dias	G1 - colecalciferol G2 – ergocalciferol G3 - Placebo 1º dia: 10.000 UI 7º - 20º dias: 4.800 UI/dia Solução oral	NA	RIA	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ rápido [25(OH)D] após administração de 10.000 UI. • > ↑ de [25(OH)D] em indivíduos com nível base < 20 ng/mL ($p < 0,0001$). • Após o fim da terapêutica, [25(OH)D] > G1. No G2, ↑ em relação ao nível base, mas ≈ placebo ($p < 0,04$).
(Sprague <i>et al.</i> , 2014)	Randomizado Cego Controlado com placebo n = 73	Nível sérico de 25(OH)D total	18 – 85 anos IRC sem hemodiálise* ³ (estadio 2 – 4)	6 semanas	G1: 1.200 UI/dia G2: 2.400 UI/dia G3: 3.600 UI/dia Colecalciferol (cápsulas liberação prolongada)	NA	CLIA	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ de [25(OH)D] proporcional à dose administrada. • Os grupos com colecalciferol vs. placebo têm ≠ significativas ($p < 0,0001$). • 100% dos voluntários atingiram [25(OH)D] > 30 ng/mL com colecalciferol.
(Mieczkowski <i>et al.</i> , 2014)	Prospetivo Randomizado Aberto n = 19	Nível sérico de 25(OH)D e 1α,25(OH) ₂ D	29 – 79 anos IRC com hemodiálise* ¹	1 ano	GA: 2.000 UI/ 3x semana Colecalciferol Grupo B: Placebo (comprimido)	NA	CLIA ELISA	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ significativo de [25(OH)D] ($p = 0,005$) e de [1α,25(OH)₂D] ($p = 0,028$), após 2 meses no GA. • 100% dos indivíduos com [25(OH)D] > 30 ng/mL (GA).
(Sansanayudh, Wongwiwattha nanukit, Phetkrajaysang, & Krittiyanunt, 2014)	Prospetivo Randomizado Duplo-cego n = 84	Nível sérico de 25(OH)D total	≥ 20 anos Síndrome metabólica* ¹	8 semanas	G1: 2 cápsulas de placebo G2: Cápsula de Placebo + Cápsula de 20.000 UI/semana Ergocalciferol G3: 2 Cápsula de 20.000 UI/semana Ergocalciferol	NA	CLIA	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ significativo de [25(OH)D] nos G2 e G3 em comparação com o G1 ($p < 0,001$). • 32,2% dos voluntários > 20 ng/mL. • O número de indivíduos com nível sérico de 25(OH)D suficiente foi significativamente ↓ no G2 vs. G3 ($p < 0,001$).

Suplementação de Vitamina D

Referência	Desenho	Variáveis	Amostra	Duração da intervenção	Dose administrada	Alimentos	Método de análise	Resultados
(Drincic <i>et al.</i> , 2013)	Randomizado Duplo-cego n = 62	Nível sérico de 25(OH)D total	19 – 68 anos IMC ≥ 30 kg/m ²	21 semanas	G1: 1.000 UI/dia G2: 5.000 UI/dia G3: 10.000 UI/dia (Comprimido/cápsula/cápsula de Colecalciferol)	NA	RIA	<ul style="list-style-type: none"> Diferenças significativas no ↑ de 25(OH)D entre os três grupos ($p < 0,001$). > ↑ de [25(OH)D] no G3. A resposta à terapêutica com colecalciferol está relacionada com a dose e IMC.
(Cipriani <i>et al.</i> , 2013)	Prospetivo Randomizado n = 24	Nível sérico de 25(OH)D, 1 α ,25(OH) ₂ D e 24R,25(OH) ₂ D ₃	50 – 78 anos Saudáveis com hipovitaminose D	Dose única	600.000 UI Ergocalciferol ou colecalciferol	NA	RIA	<ul style="list-style-type: none"> ↑ significativo de [25(OH)D] após administração de ergocalciferol ou colecalciferol ($p < 0,01$ e $p < 0,0001$). ↑ de [1α,25(OH)₂D] mais significativo no grupo com colecalciferol vs. ergocalciferol. Colecalciferol origina rápido e significativo ↑ 24R,25(OH)₂D₃ ($p < 0,001$).
(Salehpour <i>et al.</i> , 2012)	Randomizado Duplo-cego Controlado com placebo n = 77	Nível sérico de 25(OH)D total	18 – 50 anos ♀ IMC ≥ 25 kg/m ²	12 semanas	G1: 1.000 UI/dia Colecalciferol G2: placebo (comprimido)	NA	ELISA	<ul style="list-style-type: none"> ↑ significativo de [25(OH)D] no G1 ($p < 0,001$).
(Alvarez <i>et al.</i> , 2012)	Randomizado Duplo-cego Controlado com placebo n = 37	Nível sérico de 25(OH)D total	18 – 90 anos IRC (estadio 2 – 3)	1 ano	G1: 50.000 UI/semana Colecalciferol G2: placebo	NA	CLIA	<ul style="list-style-type: none"> ↑ significativo de [25(OH)D] no G1 após 12 semanas ($p < 0,001$), permanecendo aumentado até 1 ano em comparação com valores base ($p = 0,003$).
(Schwalfenberg & Genuis, 2010)	Retrospectivo n = 68	Nível sérico de 25(OH)D ₃	≥ 65 anos Institucionalizados	5 meses	2.000 UI/dia Colecalciferol	NA	LC-MS/MS	<ul style="list-style-type: none"> 94,1% dos indivíduos obtiveram [25(OH)D₃] > 30 ng/mL. Não foram observados efeitos adversos.

*1 Nível sérico de 25(OH)D < 20 ng/mL; *2 Nível sérico de 25(OH)D < 25 ng/mL; *3 Nível sérico de 25(OH)D < 30 ng/mL; IMC: Índice de massa corporal; NA: Não aplicável; G-Grupo; t.i.d-3x/dia

Em pessoas com IRC, é importante suplementar com vitamina D, pois a função renal está comprometida, com implicações na metabolização da vitamina e sua conversão na forma ativa. Em caso de hipovitaminose, a suplementação nestas pessoas, demonstrou ser mais potente com colecalciferol do que com ergocalciferol, no aumento do nível sérico de 25(OH)D (Nível de evidência 2). Mieczkowski *et al.* (2014) observaram em indivíduos com IRC a realizar hemodiálise, níveis séricos de 25(OH)D e de $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ suficientes, com uma dose inferior à DDR durante 2 meses (Nível de evidência 2). Porém, Alvarez *et al.* (2012) concluíram que a administração de dose elevada de vitamina D_3 (dose única de 50.000 UI) é eficaz no aumento do nível sérico de vitamina D, sem originar efeitos adversos (Nível de evidência 2). Sprague *et al.* (2014) demonstraram que a suplementação com diferentes doses de vitamina D (1.200, 2.400 e 3.600 UI/dia) é eficaz, tendo-se obtido valores de 25(OH)D > 30 ng/mL, e verificado que o aumento do nível sérico de 25(OH)D é proporcional à dose administrada (Nível de evidência 2).

No caso de idosos institucionalizados, um estudo (Delomas *et al.*, 2017) teve como objetivo principal analisar se existe benefício com o ajuste da posologia em função do nível sérico de 25(OH)D. Os autores concluíram que a administração de 100.000 UI de colecalciferol de 2 em 2 semanas, durante 6 semanas, (dose superior ao UL), é segura e eficaz no aumento do nível sérico de 25(OH)D, verificando-se que não há benefício no ajuste da posologia em função do nível sérico de vitamina D (Nível de evidência 2). Por outro lado, Schwalfenberg & Genuis (2010) constataram que uma dose de 2.000 UI/dia de vitamina D_3 , dose inferior ao UL, é suficiente para os indivíduos manterem um nível sérico de 25(OH)D superior a 30 ng/mL (Nível de evidência 4).

Em indivíduos sem nenhuma doença diagnosticada, Melhem *et al.* (2015) analisaram a influência das vitaminas D_2 e D_3 no aumento do nível sérico de 25(OH)D e concluem que a D_3 é mais potente (Nível de evidência 3). Lehmann *et al.* (2016) estudaram a influência de 800 UI/dia de colecalciferol, dose equivalente à DDR, na correção da deficiência em 25(OH) D_3 . Os autores obtiveram resultados estatisticamente significativos quando comparados com o grupo controlo (placebo), tendo concluído que ao fim da 8ª semana de administração, o nível sérico de 25(OH) D_3 tinha aumentado, permanecendo 4 semanas aumentado. Verificaram, também uma relação direta entre o nível sérico de 25(OH) D_3 e os níveis séricos de $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ e de $24\text{R},25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (Nível de evidência 2). No entanto, Oliveri *et al.* (2015) que compararam duas posologias de vitamina D_2 e D_3 , observaram que 10.000 UI, em ambas as vitaminas, origina um aumento rápido do nível sérico de 25(OH)D. Porém, após 56 dias do término da

administração, o grupo submetido à vitamina D₃ apresentou um nível sérico de 25(OH)D superior ao grupo submetido à vitamina D₂ (Nível de evidência 2). Os autores Cipriani *et al.* (2013), compararam a administração de uma dose de 600.000 UI de ergocalciferol com uma dose equivalente de colecalciferol em grupos diferentes e concluíram que a administração de colecalciferol origina um aumento mais significativo de 25(OH)D e mais duradouro. Por fim, a dose analisada demonstrou ser segura e eficaz na correção do nível sérico de vitamina D, num curto espaço de tempo, 30 dias (Nível de Evidência 2). As formas farmacêuticas mais comuns de apresentação da vitamina D₃ são em comprimido, cápsula e solução oral. Todd *et al.* (2016) compararam a administração em *spray* oral com cápsula de gelatina mole, no aumento do nível sérico de 25(OH)D e comprovaram que são equivalentes (Nível de evidência 2).

Os obesos apresentam um factor de risco aumentado para o desenvolvimento de hipovitaminose D, como descrito anteriormente. O estudo (Salehpour *et al.*, 2012) que teve como finalidade analisar a influência de 1.000 UI/dia de vitamina D₃ em mulheres com IMC ≥ 25 kg/m² com nível sérico de 25(OH)D inferior a 25 ng/mL, concluiu que, após 12 semanas de administração, há um aumento significativo do nível sérico de 25(OH)D, quando comparado com o grupo placebo (Nível de evidência 2). No entanto, este estudo apresenta uma limitação relacionada com a população estudada, pois cingiu-se ao género feminino, o que não permite extrapolar o resultado para o género masculino. Drincic *et al.* (2013) estudaram três posologias de vitamina D₃ (1.000 UI, 5.000 UI/dia e 10.000 UI/dia) em indivíduos com IMC ≥ 30 kg/m². Os autores verificaram que existem diferenças significativas no aumento do nível sérico de 25(OH)D entre as posologias, sendo que na administração de 10.000 UI/dia verificou-se um nível sérico de 25(OH)D superior às restantes (Nível de evidência 2). Quanto à influência do IMC nos níveis de 25(OH)D, averiguaram que a resposta à suplementação com vitamina D é 50 a 75% menor num obeso do que em indivíduos com IMC normal. Noutro estudo (Camozzi *et al.*, 2016) em que se investigou a influência de uma dose única de 300.000 UI de vitamina D₃, em mulheres saudáveis, agrupadas consoante o seu IMC, observou-se um aumento significativo do nível sérico de 25(OH)D, 1 semana após a administração. No entanto, registaram-se diferenças significativas entre os grupos com peso normal, excesso de peso e obesidade, confirmando a existência de uma correlação negativa entre o nível sérico de 25(OH)D e o peso corporal e uma correlação positiva entre os níveis sérico de 25(OH)D e de 1 α ,25(OH)₂D, no género feminino (Nível de evidência 3).

Quanto à suplementação em indivíduos com nível sérico de $25(\text{OH})\text{D} < 20 \text{ ng/mL}$, Shieh *et al.* (2018) mostraram que, após 4 semanas de administração, se verifica um aumento significativo do $25(\text{OH})\text{D}$. Contudo, entre a 4^a e a 8^a semanas há um aumento significativo com a posologia de 2.400 UI/dia de colecalciferol, mas o mesmo não se verifica com a posologia de 800 UI/dia de calcidiol (dose inferior à DDR) (Nível de evidência 2). Ao fim de 16 semanas, não houve alterações no nível sérico de $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$. No estudo de Takács *et al.* (2017) foram implementadas três posologias de colecalciferol (1.000 UI/dia, 7.000 UI/semana e 30.000 UI/mês). Nos três grupos houve normalização do nível sérico de $25(\text{OH})\text{D}$. A posologia 1.000 UI/dia é ligeiramente inferior à DDR e os autores observaram que os indivíduos submetidos a esta posologia obtiveram um nível sérico de $25(\text{OH})\text{D}$ superior a 20 ng/mL, porém inferior a 30 ng/mL. As posologias 7.000 UI/semana e 30.000 UI/dia são superiores à DDR, uma vez que ambas as doses são administradas em dose única, no entanto não foram descritos efeitos adversos ao longo do estudo (Nível de evidência 2). Outro estudo (De Niet *et al.*, 2018), comparou a administração de 2.000 UI/dia com 50.000 UI/mês de colecalciferol e concluiu que ambas as posologias aumentam o nível sérico de $25(\text{OH})\text{D}$. Porém, a administração mensal origina um crescimento mais rápido do nível sérico de $25(\text{OH})\text{D}_3$ apenas nos primeiros 5 dias, ou seja, a concentração depende da dose administrada. Verifica-se um aumento do nível sérico de $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ até ao 75^o dia do estudo com a administração mensal e até ao dia 25 com a administração diária (Nível de evidência 2). Por fim, Cavalier *et al.* (2016) analisaram a influência de uma administração única de 50.000 UI, em jejum, e concomitante com uma refeição de alto teor lipídico previamente padronizada. A presença ou ausência de alimentos ricos em gordura não afetou a biodisponibilidade (Nível de evidência 2). Um estudo avaliou indivíduos aparentemente saudáveis, com $25(\text{OH})\text{D}$ inferior a 30 ng/mL. Chen *et al.* (2016), administraram 300.000 UI de colecalciferol em dose única e verificaram que a concentração plasmática máxima é atingida ao fim de 5 dias e que os indivíduos mantinham um nível sérico de $25(\text{OH})\text{D} > 35 \text{ ng/mL}$ até 56 dias após a administração. Mesmo sendo administrada uma dose superior ao UL, não foram descritos efeitos secundários (Nível de evidência 3).

Dois estudos analisaram a suplementação com vitamina D em indivíduos com dor crónica e $25(\text{OH})\text{D}$ inferior ao considerado suficiente. Os autores Ghai *et al.* (2017) administraram 60.000 UI/semana com leite, enquanto que Yilmaz *et al.* (2016) administraram 50.000 UI/semana de colecalciferol. Ambas as doses são superiores ao UL. Ghai *et al.* (2017) verificou que a posologia utilizada aumentou o $25(\text{OH})\text{D}$ total

(Nível de evidência 3). Yilmaz *et al.* (2016) avaliaram se a vitamina D era eficaz no aumento de 25(OH)D₃ e concluíram, também, que a posologia implementada melhorou o 25(OH)D₃ dos voluntários (Nível de evidência 4), sem relatos de efeitos secundários.

Um estudo (Sansanayudh *et al.*, 2014) incluiu indivíduos com síndrome metabólica com 25(OH)D < 20 ng/mL. Esta síndrome é caracterizada pela coexistência de um aumento do perímetro abdominal e de, pelo menos, mais duas patologias sendo elas a diabetes mellitus, hipertensão arterial ou dislipidemia. O estudo avaliou se a administração de duas doses de ergocalciferol (20.000 UI/semana e 40.000 UI/semana) aumentavam o nível sérico de vitamina D e constatou que 32,2% dos indivíduos obtiveram um nível sérico superior a 20 ng/mL, tendo sido maior no grupo com administração de 40.00 UI/semana (Nível de evidência 2).

Carbonare *et al.* (2018) analisaram a administração de vitamina D₃ (1.750 UI/dia e 50.000 UI/mês) em indivíduos idosos, com 25(OH)D < 30 ng/mL e concluíram que ambas as posologias apresentam idêntica eficácia no aumento do 25(OH)D (Nível de evidência 3).

Noutros estudos (Ikemoto *et al.*, 2018; Owens *et al.*, 2017) que implementaram posologias de colecalciferol de 1.000 UI/dia (de acordo com a DDR) em mulheres inférteis e doses de 35.000 UI/semana e 70.000 UI/semana (doses superiores ao UL) em atletas masculinos de alta competição, concluíram que há aumento do 25(OH)D (Nível de evidência 4 e 2, respetivamente). No entanto, o estudo Owens *et al.* (2017) apresenta duas limitações: a) a amostra apenas inclui o género masculino e, b) não avalia se surgem efeitos secundários devido à administração de uma dose superior ao UL.

2.6. Discussão

Esta revisão sistemática pretendeu avaliar a eficácia da suplementação de vitamina D no aumento do nível sérico de 25(OH)D. Neste estudo optou-se por excluir os artigos com administração de calcitriol, forma ativa da vitamina D, uma vez que não contribui para aumentar o 25(OH)D, metabolito utilizado como indicador do estado da vitamina D no indivíduo. Os artigos incluídos analisam a suplementação com medicamentos, não havendo estudos sobre a eficácia dos suplementos alimentares.

Os estudos que compararam o impacto do colecalciferol com o do ergocalciferol no aumento do 25(OH)D, demonstraram que o colecalciferol é mais potente, o que se pode dever a diferenças no metabolismo das duas formas, pela CYP27A1 que apresenta maior

afinidade para o colecalciferol. Sansanayudh *et al.* (2014) constataram que com D₂, apenas 32,3% dos indivíduos em estudo obtiveram valor sérico superior a 20 ng/mL.

É também possível verificar que o 25(OH)D permanece aumentado durante mais tempo com uma suplementação de colecalciferol quando comparada com ergocalciferol. Tal pode ser explicado pelo facto do 25(OH)D₂, possuir baixa afinidade para a VDBP, o que resulta numa maior *clearance* e, conseqüentemente, um tempo de semi-vida mais curto (10 – 12 dias). Contrariamente, a vitamina D₃ apresenta elevada ligação à VDBP, tendo, por conseguinte, um tempo de semi-vida mais longo (20 – 24 dias).

Em alguns estudos, após administração de diferentes doses de colecalciferol, verificou-se uma relação de proporcionalidade direta entre a dose administrada e o nível sérico de 25(OH)D observado.

Três dos estudos incluídos na presente revisão, analisaram a influência do IMC dos voluntários, nos níveis plasmáticos de 25(OH)D obtidos. Não obstante, dois deles, apenas incluíram voluntários do sexo feminino. As conclusões obtidas indicam a existência de uma correlação negativa entre o valor de IMC e o 25(OH)D. Tratando-se de uma vitamina lipossolúvel, é expectável que em indivíduos com IMC mais elevado (e, por conseguinte, maior percentagem de tecido adiposo), o volume de distribuição esteja aumentado e a concentração plasmática diminuída.

Nos voluntários com IRC, avaliou-se o efeito da suplementação com colecalciferol na prevenção e correção da deficiência de vitamina D. Estes indivíduos fazem parte da população de risco para o desenvolvimento de hipovitaminose D, uma vez que a forma ativa da vitamina D é obtida através da metabolização do calcidiol a nível renal. Porém, estes estudos analisaram o efeito da suplementação de colecalciferol no nível sérico de 25(OH)D. Ora, trata-se de uma forma não hidroxilada, que necessita de ser metabolizada no fígado. Os estudos concluíram que, administrando colecalciferol em IRC, o nível sérico de 25(OH)D aumenta. Tal resultado seria de esperar, considerando que o grande passo limitante é a metabolização em 1 α ,25(OH)₂D. Mieczkowski *et al.* (2014) foram os únicos que estudaram o efeito da administração de colecalciferol no nível sérico de 25(OH)D e de 1 α ,25(OH)₂D, verificando que ambos aumentam com a posologia implementada. Por outro lado, Wetmore *et al.* (2016) avaliaram o nível sérico de 25(OH)D, seis semanas após terminada a administração de 50.000 UI de colecalciferol / semana (grupo 1) e 50.000 UI de ergocalciferol / semana (grupo 2), durante 12 semanas. Reportaram que é necessário implementar e manter uma suplementação de vitamina D em IRC, para assegurar o nível sérico de 25(OH)D suficiente. Por fim, estudos que

analisaram a correlação entre os níveis séricos de 25(OH)D, de 1 α ,25(OH)₂D e de 24R,25(OH)₂D₃, constataram a existência de uma correlação positiva (Camozzi *et al.*, 2016; Lehmann *et al.*, 2016).

Relativamente ao regime posológico, os estudos analisados permitem concluir que qualquer dos regimes diário, semanal ou mensal, apresenta eficácia e segurança.

Este estudo inclui dezassete artigos de nível de evidência 2, cinco artigos com nível de evidência 3 e três artigos com nível de evidência 4. O facto da maioria dos artigos incluídos apresentar nível de evidência 2, acrescenta valor aos resultados obtidos (Figura 14).

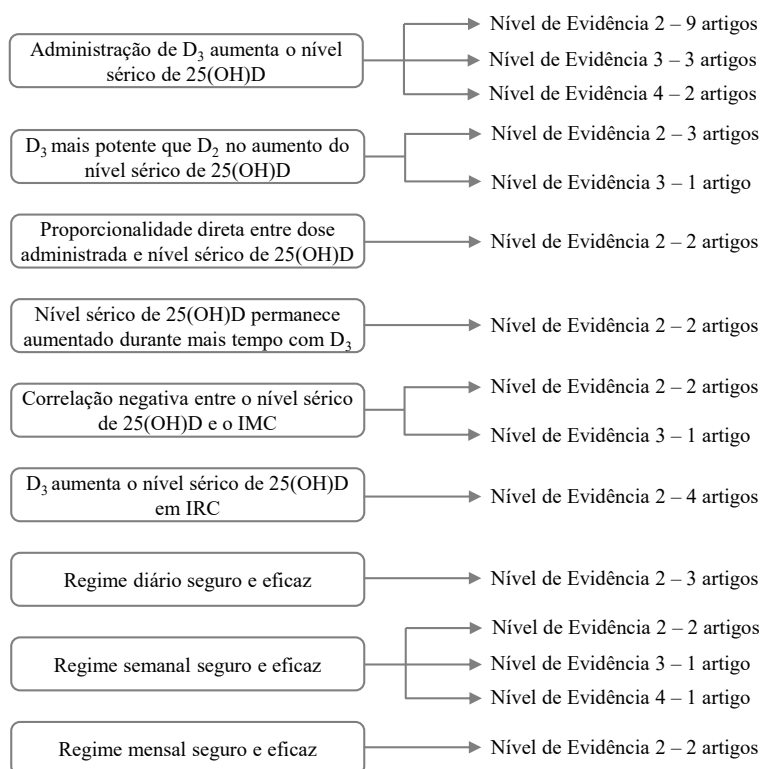


Figura 14 – Número de estudos com o respetivo nível de evidência das conclusões mencionadas.

2.7. Limitações

A presente revisão sistemática apresenta algumas limitações. Nenhum dos estudos incluídos avalia a influência do Alfacalcidol, análogo da vitamina D, no aumento do nível sérico de 25(OH)D, considerando apenas que a suplementação implementada pode utilizar colecalciferol ou ergocalciferol.

Não foi possível estabelecer a posologia que origina o melhor efeito terapêutico, dado que, os estudos efetuados foram muito díspares em termos de doses e intervalos de administração utilizados.

3. Conclusão

A vitamina D, é uma vitamina com características lipossúveis e considerada, por muitos autores, como uma pró-hormona, dado que tem função de regulação hormonal sob o nível sérico de cálcio e de fosfato. Esta vitamina possui dois precursores biológicos, a vitamina D₂ (ergocalciferol) e a vitamina D₃ (colecalfiferol). Pode ser obtida através da síntese cutânea sob incidência da radiação solar (principal origem), característica que a distingue das restantes vitaminas, e da alimentação/suplementação exógena.

Esta vitamina, pode ser detetada na circulação sanguínea em três estruturas químicas diferentes consoante a fase de metabolização em que se encontra. Assim, a vitamina D, quando obtida na forma de ergocalciferol e/ou colecalfiferol, sofre metabolização no fígado originando o calcidiol [25(OH)D] que posteriormente sofre metabolização no rim, dando origem ao calcitriol [$1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$], forma biologicamente ativa. Por fim, a vitamina D é excretada na forma de $24\text{R},25(\text{OH})_2\text{D}$.

Na prática clínica, estes metabolitos podem ser detetados por diversos métodos analíticos desde imunoensaios até HPLC e LC-MS/MS, que possuem elevada precisão e exatidão. Atualmente, em Portugal, na rotina laboratorial é utilizado o imunoensaio quimioluminescente, que tem a vantagem de apresentar um baixo custo. Contudo, não é capaz de diferenciar entre a vitamina D₂ e a vitamina D₃.

A vitamina D é um elemento essencial para garantir a homeostase do organismo humano. Desta forma, existem diretrizes relativas à dose diária recomendada de ingestão, consoante a faixa etária do indivíduo, que varia entre 600 e 800 UI/dia.

Apesar de existirem estas recomendações, tem-se verificado a existência de carência de vitamina D, originada essencialmente por reduzida exposição solar ou por uma ingestão insuficiente. O desenvolvimento de hipovitaminose D pode estar associado a vários fatores de risco, tais como alterações no processo fisiológico, inadequação à exposição solar, diminuição da absorção da radiação UVB e administração de determinados fármacos.

A vitamina D tem funções fisiológicas importantes no organismo humano, nomeadamente no metabolismo ósseo, na regulação hormonal de cálcio e fosfato, no sistema imunitário, na síntese de insulina e no sistema cardiovascular. Em situação de hipovitaminose D severa, pode existir o aparecimento de raquitismo, em crianças em fase de crescimento, e de osteomalacia em adultos, patologias que podem originar deformação óssea. Pode, também, contribuir para o desenvolvimento de osteoporose, uma vez que a

vitamina D promove a absorção de cálcio a nível intestinal. Uma maior predisposição para o desenvolvimento de doenças auto-imunes está, também, associada à hipovitaminose D. Dado que a vitamina D tem influência na secreção da insulina, através da regulação do fluxo de cálcio nas células β , alguns estudos sugerem que uma hipovitaminose D contribua para o aparecimento de diabetes *mellitus*. Relativamente ao sistema cardiovascular, a deficiência em vitamina D aparenta contribuir para o aumento da pressão arterial.

Em Portugal, a suplementação de vitamina D, tendo em consideração a Norma “Prevenção e Tratamento da Deficiência de Vitamina D” deve ser implementada em crianças com idade até 1 ano, independentemente da dieta, de forma a prevenir o aparecimento de raquitismo, em crianças com idade superior a 1 ano e inferior a 10 anos em raquitismo com origem nutricional, em idosos internados em unidades de cuidados continuados de longa duração (mais de 90 dias) e em pessoas com exposição solar muito limitada, síndrome de má absorção intestinal, IRC, osteoporose e/ou exames sugestivos de deficiência de vitamina D. A suplementação de vitamina D deve ser prescrita na dose de 600 UI/dia, para adultos e idosos até aos 70 anos com hipovitaminose D e de 800 UI/dia para idosos com 70 ou mais anos. Em situação de osteoporose ou de fratura, pode ser considerada a suplementação de 1.000 a 2.000 UI/dia. No entanto, de forma excecional, e por razões de adesão à terapêutica é sugerida a prescrição de 50.000 UI/semana, durante 8 semanas, seguida de 50.000 UI a cada 2 semanas, durante 6 anos.

A revisão sistemática efetuada, como parte integrante da presente monografia, permite concluir que a suplementação de vitamina D é eficaz no aumento do nível sérico de 25(OH)D, apresentando maior eficácia quando é administrado o seu precursor colecalciferol. Nos indivíduos com IMC superior a 30, verifica-se a existência de uma correlação negativa entre o valor de IMC e o nível sérico de 25(OH)D, o que significa que necessitarão de doses superiores às mencionadas anteriormente para obter um nível sérico de vitamina D adequado. Assim, a suplementação de vitamina D deve ser implementada como prevenção ou tratamento, sempre que exista necessidade, de acordo com os critérios referidos atrás.

A suplementação desta vitamina pode ser realizada através de medicamentos, na prevenção ou tratamento de uma hipovitaminose D, ou com suplementos alimentares, devendo ser utilizados apenas como complemento às fontes dietéticas. Contudo, através da análise da composição em vitamina D indicada nos rótulos de diversos suplementos alimentares existentes no mercado português, verificou-se que alguns recomendam

ingestões diárias superiores à DDR estabelecida, de 5 µg/dia. Este aspeto, aliado ao facto dos suplementos alimentares poderem ser adquiridos livremente, sem supervisão de qualquer profissional de saúde, contribui para que o seu uso prolongado no tempo possa aumentar o risco de efeitos secundários. Constatou-se, também, que existe pouca evidência científica relativamente à utilização de suplementos alimentares. Deste modo, é urgente garantir a segurança e eficácia deste tipo de produto.

Em suma, a vitamina D é uma vitamina essencial ao organismo humano e a sua deficiência está associada ao aumento do risco de desenvolvimento de doenças do foro ósseo, auto-imunes e crónicas. Os profissionais de saúde desempenham um papel essencial na promoção da educação em saúde, em todas as faixas etárias e, concretamente, podem minimizar os riscos de carência desta vitamina, promovendo as medidas não farmacológicas, tais como ingestão de alimentos ricos em vitamina D e a exposição solar moderada.

4. Trabalhos Futuros

Como o aumento do interesse pela vitamina D, torna-se relevante promover um consenso internacional, com instituições de saúde, com vista à harmonização da classificação do nível sérico de vitamina D. Isto permitiria que os estudos realizados sobre a temática da vitamina D, nomeadamente no que se refere à determinação do seu nível sérico, avaliassem os seus resultados de acordo com os mesmos parâmetros.

Estudos de prevalência da deficiência em vitamina D em Portugal são escassos, pelo que o seu desenvolvimento contribuirá para uma percepção real desta problemática na sociedade portuguesa. O acesso a esta informação contribuirá para um melhor planeamento do combate à deficiência de vitamina D e atuar de acordo com as necessidades.

Um cabal esclarecimento sobre o papel da vitamina D em inúmeras patologias, exige um conhecimento mais aprofundado de todos os seus mecanismos de ação, pelo que, mais estudos devem ser realizados com esta finalidade.

5. Bibliografia

- Afrozul, H., & Chareles, S. (2015). Vitamin D Deficiency, Metabolism and Routine Measurement of its Metabolites [25(OH)D₂ and 25(OH)D₃]. *Journal of Chromatography & Separation Techniques*, 6(4). <https://doi.org/10.4172/2157-7064.1000276>
- Ajabshir, S., Asif, A., & Nayer, A. (2014). The effects of vitamin D on the renin-angiotensin system. *Journal of Nephropathology*, 3(2), 41–43. <https://doi.org/10.12860/jnp.2014.09>
- Allavena, C., Delpierre, C., Cuzin, L., Rey, D., Viget, N., Bernard, J., ... Raffi, F. (2012). High frequency of vitamin D deficiency in HIV-infected patients: Effects of HIV-related factors and antiretroviral drugs. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 67(9), 2222–2230. <https://doi.org/10.1093/jac/dks176>
- Allen, L., De Benoist, B., Dary, O., & Hurrell, R. (2006). Guidelines on food fortification with micronutrients. *Organização Mundial Da Saúde*. Disponível em: https://www.who.int/nutrition/publications/guide_food_fortification_micronutrients.pdf
- Alvarez, J. A., Law, J., Coakley, K. E., Zughaiyer, S. M., Hao, L., Salles, K. S., ... Tangpricha, V. (2012). High-dose cholecalciferol reduces parathyroid hormone in patients with early chronic kidney disease: a pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, 96(3), 672–679. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.040642>
- Annweiler, C., Montero-Odasso, M., Schott, A. M., Berrut, G., Fantino, B., & Beauchet, O. (2010). Fall prevention and vitamin D in the elderly: an overview of the key role of the non-bone effects. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 7(50). <https://doi.org/10.1186/1743-0003-7-50>
- Araki, T., Holick, M. F., Alfonso, B. D., Charlap, E., Romero, C. M., Rizk, D., & Newman, L. G. (2011). Vitamin D intoxication with severe hypercalcemia due to manufacturing and labeling errors of two dietary supplements made in the United States. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(12), 3603–3608. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1443>
- Aranow, C. (2011). Vitamin D and the Immune System. *J Investig Med*, 59(6), 881–886. <https://doi.org/10.231/JIM.0b013e31821b8755>
- Artaza, J. N., Contreras, S., Garcia, L. A., Mehrotra, R., Gibbons, G., Shohet, R., ...

- Norris, K. C. (2011). Vitamin D and Cardiovascular Disease: Potential Role in Health Disparities. *Journal of Health Care for the Poor and Underserved*, 22(4), 23–38. <https://doi.org/10.1353/hpu.2011.0161>
- Atef, S. H. (2018). Vitamin D assays in clinical laboratory: Past, present and future challenges. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 175, 136–137. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.02.011>
- Baek, J. H., Seo, Y. H., Kim, G. H., Kim, M. K., & Eun, B. L. (2014). Vitamin D levels in children and adolescents with antiepileptic drug treatment. *Yonsei Medical Journal*, 55(2), 417–421. <https://doi.org/10.3349/ymj.2014.55.2.417>
- Baron, E. D., & Suggs, A. K. (2014). Introduction to photobiology. *Dermatologic Clinics*, 32(3), 255–266. <https://doi.org/10.1016/j.det.2014.03.002>
- Battault, S., Whiting, S. J., Peltier, S. L., Sadrin, S., Gerber, G., & Maixent, J. M. (2013). Vitamin D metabolism, functions and needs: from science to health claims. *European Journal of Nutrition*, 52(2), 429–441. <https://doi.org/10.1007/s00394-012-0430-5>
- Benaboud, S., Urien, S., Thervet, E., Prié, D., Legendre, C., Souberbielle, J. C., ... Courbebaisse, M. (2013). Determination of optimal cholecalciferol treatment in renal transplant recipients using a population pharmacokinetic approach. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 69(3), 499–506. <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1378-3>
- Bettencourt, A., Boleixa, D., Reis, J., Oliveira, J. C., Mendonça, D., Costa, P. P., ... Silva, A. M. da. (2016). Serum 25-hydroxyvitamin D levels in a healthy population from the North of Portugal. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 175, 97–101. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.09.016>
- Bhan, I., Burnett-Bowie, S.-A., Ye, J., Tonelli, M., & Thadhani, R. (2010). Clinical measures identify vitamin D deficiency in dialysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 5(3), 460–467. <https://doi.org/10.2215/CJN.06440909>
- Bikle, D. (2014). Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chemistry and Biology*, 21(3), 319–329. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2013.12.016>
- Bikle, D. (2018). Vitamin D Assays. *Clinical Medicine*, 50, 14–30. <https://doi.org/10.1159/000486062>
- Bikle, D., & Schwartz, J. (2019). Vitamin D Binding Protein, Total and Free Vitamin D Levels in Different Physiological and Pathophysiological Conditions. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 1–12. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00317>

- Binkley, N., Ramamurthy, R., & Krueger, D. (2010). Low Vitamin D Status: Definition, Prevalence, Consequences and Correction. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, *39*(2), 287–301. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2010.02.008>
- Bizzaro, G., Antico, A., Fortunato, A., & Bizzaro, N. (2017). Vitamin D and autoimmune diseases: Is vitamin D receptor (VDR) Polymorphism the Culprit? *Israel Medical Association Journal*, *19*, 438–443.
- Blank, S., Scanlon, K. S., Sinks, T. H., Lett, S., & Falk, H. (1995). An outbreak of hypervitaminosis D associated with the overfortification of milk from a home-delivery dairy. *American Journal of Public Health*, *85*(5), 656–659. <https://doi.org/10.2105/AJPH.85.5.656>
- Borel, P., Caillaud, D., & Cano, N. J. (2015). Vitamin D Bioavailability: State of the Art. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, *55*(9), 1193–1205. <https://doi.org/10.1080/10408398.2012.688897>
- Brannon, P. M. (2012). Key questions in Vitamin D research. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, *72*(Suppl. 243), 154–162. <https://doi.org/10.3109/00365513.2012.682895>
- Brouwer-Brolsma, E. M., Bischoff-Ferrari, H. A., Bouillon, R., Feskens, E. J. M., Gallagher, C. J., Hypponen, E., ... De Groot, L. C. P. G. M. (2013). Vitamin D: Do we get enough? *Osteoporosis International*, *24*, 1567–1577. <https://doi.org/10.1007/s00198-012-2231-3>
- Bscheider, M., & Butcher, E. C. (2016). Vitamin D immunoregulation through dendritic cells. *Immunology*, *148*, 227–236. <https://doi.org/10.1111/imm.12610>
- Camozzi, V., Frigo, A. C., Zaninotto, M., Sanguin, F., Plebani, M., Boscaro, M., ... Luisetto, G. (2016). 25-Hydroxycholecalciferol Response To Single Oral Cholecalciferol Loading in the Normal Weight, Overweight, and Obese. *Osteoporosis International*, *27*(8), 2593–2602. <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3574-y>
- Carbonare, L. D., Valenti, M. T., Del Forno, F., Piacentini, G., & Pietrobelli, A. (2018). Vitamin D Daily versus Monthly Administration: Bone Turnover and Adipose Tissue Influences. *Nutrients*, *10*(12). <https://doi.org/10.3390/nu10121934>
- Carpenter, T. O., Shaw, N. J., Portale, A. A., Ward, L. M., Abrams, S. A., & Pettifor, J. M. (2017). Rickets. *Nature Reviews*, *4*(Disease Primers), 1–20. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.101>
- Carter, G. D., Berry, J., Durazo-Arvizu, R., Gunter, E., Jones, G., Jones, J., ... Wise, S. A. (2018). Hydroxyvitamin D assays: An historical perspective from DEQAS. *Journal*

- of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 177, 30–35.
<https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.07.018>
- Cashman, K. D. (2019). Vitamin D Deficiency: Defining, Prevalence, Causes, and Strategies of Addressing. *Calcified Tissue International*.
<https://doi.org/10.1007/s00223-019-00559-4>
- Cashman, K. D., Hayes, A., Galvin, K., Merkel, J., Jones, G., Kaufmann, M., ... Sempos, C. T. (2015). Significance of serum 24,25-dihydroxyvitamin D in the assessment of vitamin D status: A double-edged sword? *Clinical Chemistry*, 61(4), 636–645.
<https://doi.org/10.1373/clinchem.2014.234955>
- Cashman, K., Dowling, K., Skrabáková, Z., Gonzalez-Gross, M., Valtueña, J., Henauw, S. De, ... Kiely, M. (2016). Vitamin D deficiency in Europe: Pandemic? *American Journal of Clinical Nutrition*, 103, 1033–1044.
<https://doi.org/10.3945/ajcn.115.120873>
- Cavalier, E., Jandrain, B., Coffiner, M., Da Silva, S., De Niet, S., Vanderbist, F., & Souberbielle, J. C. (2016). A randomised, cross-over study to estimate the influence of food on the 25-hydroxyvitamin D3 serum level after vitamin D3 supplementation. *Nutrients*, 8(5). <https://doi.org/10.3390/nu8050309>
- Chen, P. Z., Li, M., Duan, X. H., Jia, J. Y., Li, J. Q., Chu, R. A., ... Wang, H. (2016). Pharmacokinetics and effects of demographic factors on blood 25(OH)D3 levels after a single orally administered high dose of vitamin D3. *Acta Pharmacologica Sinica*, 37(11), 1509–1515. <https://doi.org/10.1038/aps.2016.82>
- Christakos, S., Dhawan, P., Verstuyf, A., Verlinden, L., & Carmeliet, G. (2016). Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiological Reviews*, 96, 365–408. <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2015>
- Cipriani, C., Romagnoli, E., Pepe, J., Russo, S., Carlucci, L., Piemonte, S., ... Minisola, S. (2013). Long-Term Bioavailability After a Single Oral or Intramuscular Administration of 600,000 IU of Ergocalciferol or Cholecalciferol: Implications for Treatment and Prophylaxis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(7), 2709–2715. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1586>
- Comissão Europeia. Regulamento (CE) N.º 1170/2009 da Comissão de 30 de novembro de 2009 (2009).
- Costa, I. M., Figueiredo, A., & Auxtero, D. (2018). Vitamin D in food supplements: are we taking too much? *BMC Health Services Research*, 18(Suppl 2), 65.
<https://doi.org/10.1186/s12913-018-3444-8>

- Daly, R. M. (2010). Independent and combined effects of exercise and vitamin D on muscle morphology, function and falls in the elderly. *Nutrients*, 2, 1005–1017. <https://doi.org/10.3390/nu2091005>
- Davies. (2014). Vitamin D and diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 43(1), 205–232. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2013.09.010>
- Castro, L. C. G. (2011). O sistema endocrinológico vitamina D. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 55(8), 566–575. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302011000800010>
- De Niet, S., Coffiner, M., Da Silva, S., Jandrain, B., Souberbielle, J. C., & Cavalier, E. (2018). A Randomized Study to Compare a Monthly to a Daily Administration of Vitamin D3 Supplementation. *Nutrients*, 10(6). <https://doi.org/10.3390/nu10060659>
- Decreto-Lei n.º 118/2015, de 23 de junho do Ministério da Agricultura e do Mar, Pub. L. No. Diário da República: Série I, n.º120 (2015).
- Decreto-Lei n.º 176/2016, de 30 de agosto do Ministério da Saúde, Pub. L. No. Diário da República: Série I, n.º167 (2006).
- Delomas, C., Hertzog, M., Vogel, T., & Lang, P. O. (2017). Vitamin D supplementation in nursing home residents: Randomized single cholecalciferol loading protocol vs. individualized loading dose regimen. *Journal of Nutrition, Health and Aging*, 21(4), 421–428. <https://doi.org/10.1007/s12603-016-0788-9>
- Direção Geral da Saúde. Norma n.º004/2019, de 14 de agosto de 2019. Prevenção e Tratamento da Deficiência de Vitamina D (2019). Portugal. Disponível em www.dgs.pt
- Dirks, N. F., Ackermans, M. T., Lips, P., de Jongh, R. T., Vervloet, M. G., de Jonge, R., & Heijboer, A. C. (2018). The when, what & how of measuring vitamin D metabolism in clinical medicine. *Nutrients*, 10(4), 1–16. <https://doi.org/10.3390/nu10040482>
- Drincic, A., Fuller, E., Heaney, R. P., & Armas, L. A. G. (2013). 25-Hydroxyvitamin D Response to Graded Vitamin D3 Supplementation Among Obese Adults. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(12), 4845–4851. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-4103>
- DrugBank. (2019). Disponível em <https://www.drugbank.ca/>
- Farraye, F. A., Nimitphong, H., Stucchi, A., Dendrinis, K., Boulanger, A. B., Vijjeswarapu, A., ... Holick, M. F. (2011). Use of a novel vitamin D bioavailability test demonstrates that vitamin D absorption is decreased in patients with quiescent crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 17(10), 2116–2121.

- <https://doi.org/10.1002/ibd.21595>
- Farrell, C. J., & Herrmann, M. (2013). Determination of vitamin D and its metabolites. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.06.001>
- Faurschou, A., Beyer, D. M., Schmedes, A., Bogh, M. K., Philipsen, P. A., & Wulf, H. C. (2012). The relation between sunscreen layer thickness and vitamin D production after ultraviolet B exposure: a randomized clinical trial. *British Journal of Dermatology*, 167, 391–395. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.11004.x>
- Feizabad, E., Hossein-nezhad, A., Maghbooli, Z., Ramezani, M., Hashemian, R., & Moattari, S. (2017). Impact of air pollution on vitamin D deficiency and bone health in adolescents. *Archives of Osteoporosis*, 12(1), 1–7. <https://doi.org/10.1007/s11657-017-0323-6>
- Fraser, W. D., & Milan, A. M. (2013). Vitamin D Assays: Past and Present Debates, Difficulties, and Developments. *Calcified Tissue International*, 92, 118–127. <https://doi.org/10.1007/s00223-012-9693-3>
- Gallieni, M., Cozzolino, M., Fallabrino, G., Pasho, S., Olivi, L., & Brancaccio, D. (2009). Vitamin D: Physiology and Pathophysiology. *International Journal of Artificial Organs*, 32, 87–94. <https://doi.org/10.1177/039139880903200205>
- Ghai, B., Bansal, D., Kanukula, R., Gudala, K., Sachdeva, N., Dhatt, S. S., & Kumar, V. (2017). Vitamin D Supplementation in Patients with Chronic Low Back Pain: An Open Label, Single Arm Clinical Trial. *Pain Physician*, 20(1), E99–E105.
- Gil, Á., Plaza-Diaz, J., & Mesa, M. D. (2018). Vitamin D: Classic and Novel Actions. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 72, 87–95. <https://doi.org/10.1159/000486536>
- Gois, P. H. F., Wolley, M., Ranganathan, D., & Seguro, A. C. (2018). Vitamin D Deficiency in Chronic Kidney Disease: Recent Evidence and Controversies. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(8), 1–16. <https://doi.org/10.3390/ijerph15081773>
- Goldsmith, D. J. A. (2016). Pro: Should we correct vitamin D deficiency/insufficiency in chronic kidney disease patients with inactive forms of vitamin D or just treat them with active vitamin D forms? *Nephrology Dialysis Transplantation*, 31(5), 698–705. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw082>
- Goltzman, D. (2018). Functions of vitamin D in bone. *Histochemistry and Cell Biology*, 149, 305–312. <https://doi.org/10.1007/s00418-018-1648-y>
- Grossmann, R. E., & Tangpricha, V. (2010). Evaluation of vehicle substances on vitamin

- D bioavailability: A systematic review. *Molecular Nutrition and Food Research*, 54(8), 1055–1061. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200900578>
- Gupta, A. K., Jamwal, V., Sakul, & Malhotra, P. (2014). Hypervitaminosis D and Systemic Manifestations: A Comprehensive Review. *Journal International Medical Sciences Academy*, 27(4), 236–237.
- Hagenau, T., Vest, R., Gissel, T. N., Poulsen, C. S., Erlandsen, M., Mosekilde, L., & Vestergaard, P. (2009). Global vitamin D levels in relation to age, gender, skin pigmentation and latitude: an ecologic meta-regression analysis. *Osteoporosis International*, 20(1), 133–140. <https://doi.org/10.1007/s00198-008-0626-y>
- Heidari, B., Shirvani, J. S., Firouzbaji, A., Heidari, P., & Hajian-Tilaki, K. O. (2010). Association between nonspecific skeletal pain and vitamin D deficiency. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 13, 340–346. <https://doi.org/10.1111/j.1756-185X.2010.01561.x>
- Hewison, M. (2010). Vitamin D and the Immune System: New Perspectives on an Old Theme. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 39(2), 365–379. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2010.02.010>
- Holick, M. F. (2017). The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 18, 153–165. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9424-1>
- Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P., ... Weaver, C. M. (2011). Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(7), 1911–1930. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>
- Hosseini-Nezhad, A., & Holick, M. F. (2013). Vitamin D for Health: A Global Perspective. *Mayo Clinic Proceedings*, 88(7), 720–755. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2013.05.011>
- Hosseini-panah, F., Hashemi, S., Heibatollahi, M., Moghbel, N., & Asefzade, S. (2017). The effects of air pollution on vitamin D status in healthy women: A cross sectional study. *BMC Public Health*, 10(519). <https://doi.org/10.1186/1471-2458-10-519>
- IJsselmuiden, C. B., & Faden, R. R. (1992). Hypervitaminosis D associated with Drinking milk. *The New England Journal of Medicine*, 326(18), 1173–1177.
- Ikemoto, Y., Kuroda, K., Nakagawa, K., Ochiai, A., Ozaki, R., Murakami, K., ... Takeda, S. (2018). Vitamin D Regulates Maternal T-Helper Cytokine Production in Infertile

- Women. *Nutrients*, 10(7). <https://doi.org/10.3390/nu10070902>
- Inda Filho, A. J., & Melamed, M. L. (2013). Vitamin D and kidney disease. What we know and what we do not know. *Brazilian Journal of Nephrology*, 35(4), 323–331. <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20130051>
- Infarmed. (2019). Pesquisa de Medicamentos.[acedido a 20 de agosto de 2019]. Disponível em <http://app7.infarmed.pt/infomed/pesquisa.php>
- Institute of Medicine. (2011). *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, DC: The National Academies Press.
- Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. (2015). PortFIR. [acedido a 28 de julho de 2019]. Disponível em <http://portfir.insa.pt/foodcomp/component?compId=478&sign=1&value=1>
- International Life Sciences Institute. (2002). *Concepts of Functional Foods*.
- Iwasaki, A., & Medzhitov, R. (2010). Regulation of Adaptive Immunity by the Innate Immune System. *Science*, 327(5963), 291–295. <https://doi.org/10.1126/science.1183021>
- Jaba Recordati. (2014). Resumo das Características do Medicamento - Egostar.
- Jäpelt, R. B., & Jakobsen, J. (2013). Vitamin D in plants: a review of occurrence, analysis, and biosynthesis. *Frontiers in Plant Science*, 4. <https://doi.org/10.3389/fpls.2013.00136>
- Jeon, S. M., & Shin, E. A. (2018). Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Experimental and Molecular Medicine*, 50. <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0038-9>
- Johnson, K., & Sattari, M. (2015). Vitamin D deficiency and fatigue: an unusual presentation. *SpringerPlus*, 4(584). <https://doi.org/10.1186/s40064-015-1376-x>
- Jones, G. (2013). Extrarenal Vitamin D Activation and Interactions Between Vitamin D2 , Vitamin D3 , and Vitamin D Analogs. *Annual Review of Nutrition*, 33(1), 23–44. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071812-161203>
- Jones, G., & Kaufmann, M. (2016). Vitamin D metabolite profiling using liquid chromatography–tandem mass spectrometry (LC–MS/MS). *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 164, 110–114. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.09.026>
- Jones, G., Prosser, D. E., & Kaufmann, M. (2014). Cytochrome P450-mediated metabolism of vitamin D. *Journal of Lipid Research*, 55, 13–31. <https://doi.org/10.1194/jlr.r031534>

- Jones, K., Assar, S., Harnpanich, D., Bouillon, R., Lambrechts, D., Prentice, A., & Schoenmakers, I. (2014). 25(OH)D₂ Half-Life is Shorter Than 25(OH)D₃ Half-Life and Is Influenced by DBP Concentration and Genotype. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *99*, 3373–3381. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1714>
- Kaptein, S., Risselada, A. J., Boerma, E. C., Egbers, P. H. M., & Nieboer, P. (2010). Life-threatening complications of vitamin D intoxication due to over-the-counter supplements. *Clinical Toxicology*, *48*, 460–462. <https://doi.org/10.3109/15563650.2010.486382>
- Karras, S., Paschou, S. A., Kandaraki, E., Anagnostis, P., Annweiler, C., Tarlatzis, B. C., ... Goulis, D. G. (2016). Hypovitaminosis D in pregnancy in the Mediterranean region: a systematic review. *European Journal of Clinical Nutrition*, 1–8. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.12>
- Keane, K. N., Cruzat, V. F., Calton, E. K., Hart, P. H., Soares, M. J., Newsholme, P., & Yovich, J. L. (2017). Molecular actions of vitamin D in reproductive cell biology. *Reproduction*, *153*, R29–R42. <https://doi.org/10.1530/REP-16-0386>
- Kim, I. M., Norris, K. C., & Artaza, J. N. (2016). Vitamin D and Cardiac Differentiation. *Vitamins and Hormones*, *100*, 299–320. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2015.10.008>
- Lee, C. L., Ng, B. K., Wu, L. L., Cheah, F. C., Othman, H., & Ismail, N. A. M. (2017). Vitamin D deficiency in pregnancy at term: risk factors and pregnancy outcomes. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, *31*(3), 1–8. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2017-0005>
- Lehmann, U., Riedel, A., Hirche, F., Brandsch, C., Girndt, M., Ulrich, C., ... Stangl, G. I. (2016). Vitamin D₃ supplementation: Response and predictors of vitamin D₃ metabolites - A randomized controlled trial. *Clinical Nutrition*, *35*(2), 351–358. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.04.021>
- Leo Farmacêuticos. (2006). Resumo das Características do Medicamento - Etalpa.
- Leyssens, C., Verlinden, L., & Verstuyf, A. (2014). The future of vitamin D analogs. *Frontiers in Physiology*, *5*, 1–18. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00122>
- Lockau, L., & Atkinson, S. A. (2018). Vitamin D's role in health and disease: How does the present inform our understanding of the past? *International Journal of Paleopathology*, 6–14. <https://doi.org/10.1016/j.ijpp.2017.11.005>
- Maeng, H. J., Doan, T. N. K., & Yoon, I. S. (2018). Differential regulation of intestinal and hepatic CYP3A by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃: Effects on in vivo oral absorption and disposition of buspirone in rats. *Drug Development Research*, 1–10.

- <https://doi.org/10.1002/ddr.21505>
- Manios, Y., Moschonis, G., Lambrinou, C. P., Tsoutsoulopoulou, K., Binou, P., Karachaliou, A., ... Cashman, K. D. (2018). *A systematic review of vitamin D status in southern European countries. European Journal of Nutrition* (Vol. 57). <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1564-2>
- Marcinowska-Suchowierska, E., Kupisz-Urbanska, M., Lukaszkiwicz, J., Pludowski, P., & Jones, G. (2018). Vitamin D Toxicity-A Clinical Perspective. *Front. Endocrinol*, 9, 550. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00550>
- Maurya, V. K., & Aggarwal, M. (2017a). Factors influencing the absorption of vitamin D in GIT: an overview. *Journal of Food Science and Technology*, 54(12), 3753–3765. <https://doi.org/10.1007/s13197-017-2840-0>
- Maurya, V. K., & Aggarwal, M. (2017b). Factors influencing the absorption of vitamin D in GIT: an overview. *Journal of Food Science and Technology*, 54(12), 3753–3765. <https://doi.org/10.1007/s13197-017-2840-0>
- Meena, N., Chawla, S. P. S., Garg, R., Batta, A., & Kaur, S. (2018). Assessment of Vitamin D in Rheumatoid Arthritis and Its Correlation with Disease Activity. *Journal of Natural Science, Biology and Medicine*, 9, 54–58. https://doi.org/10.4103/jnsbm.JNSBM_128_17
- Melhem, S. J., Aiedeh, K. M., & Hadidi, K. A. (2015). Effects of a 10-day course of a high dose calciferol versus a single mega dose of ergocalciferol in correcting vitamin D deficiency. *Annals of Saudi Medicine*, 35(1), 13–18. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2015.13>
- Mieczkowski, M., Żebrowski, P., Wojtaszek, E., Stompór, T., Przedlacki, J., Bartoszewicz, Z., ... Matuszkiewicz-Rowińska, J. (2014). Long-Term Cholecalciferol Administration in Hemodialysis Patients: A Single-Center Randomized Pilot Study. *Medical Science Monitor*, 20, 2228–2234. <https://doi.org/10.12659/MSM.892315>
- Misra, M., Pacaud, D., Petryk, A., Collett-Solberg, P. F., & Kappy, M. (2008). Vitamin D Deficiency in Children and Its Management: Review of Current Knowledge and Recommendations. *Pediatrics*, 122, 398–417. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-1894>
- Mulligan, M. L., Felton, S. K., Riek, A. E., & Bernal-Mizrachi, C. (2010). Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 202(5), 429.e1-9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.09.002>
- Muñoz-Garach, A., García-Fontana, B., & Muñoz-Torres, M. (2019). Vitamin D Status, Calcium Intake and Risk of Developing Type 2 Diabetes: An Unresolved Issue.

- Nutrients*, 11(3). <https://doi.org/10.3390/nu11030642>
- Nair, R., & Maseeh, A. (2012). Vitamin D: The “sunshine” vitamin. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, 3(2), 118–126. <https://doi.org/10.4103/0976-500X.95506>
- National Institutes of Health. (2019). Vitamin D. [acedido a 27 de julho de 2019]. Disponível em <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/#en6>
- Nikolakakis, I., & Partheniadis, I. (2017). Self-Emulsifying Granules and Pellets: Composition and Formation Mechanisms for Instant or Controlled Release. *Pharmaceutics*, 9(50), 1–27. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics9040050>
- Norman, A. W. (2012). The History of the Discovery of Vitamin D and Its Daughter Steroid Hormone. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 61, 199–206. <https://doi.org/10.1159/000343104>
- Norman, P. E., & Powell, J. T. (2014). Vitamin D and Cardiovascular Disease. *Circulation Research*, 114(2), 379–393. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.301241>
- Norval, M., & Wulf, H. C. (2009). Does chronic sunscreen use reduce vitamin D production to insufficient levels? *British Journal of Dermatology*, 161, 732–736. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09332.x>
- Nowak, A., Boesch, L., Andres, E., Battegay, E., Hornemann, T., Schmid, C., ... Krayenbuehl, P.-A. (2016). Effect of vitamin D3 on self-perceived fatigue: A double-blind randomized placebo-controlled trial. *Medicine*, 95(52). <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005353>
- O’Neill, C., Kazantzidis, A., Ryan, M., Barber, N., Sempos, C., Durazo-Arvizu, R., ... Cashman, K. (2016). Seasonal Changes in Vitamin D-Effective UVB Availability in Europe and Associations with Population Serum 25-hydroxyvitamin D. *Nutrients*, 8. <https://doi.org/10.3390/nu8090533>
- Oliveri, B., Mastaglia, S. R., Brito, G. M., Seijo, M., Keller, G. A., Somoza, J., ... Di Girolamo, G. (2015). Vitamin D3 seems more appropriate than D2 to sustain adequate levels of 25OHD: A pharmacokinetic approach. *European Journal of Clinical Nutrition*, 69(6), 697–702. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2015.16>
- Owens, D. J., Tang, J. C. Y., Bradley, W. J., Sparks, A. S., Fraser, W. D., Morton, J. P., & Close, G. L. (2017). Efficacy of High-Dose Vitamin D Supplements for Elite Athletes. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 49(2), 349–356. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001105>

- Ozkan, B., Hatun, S., & Bereket, A. (2012). Vitamin D intoxication. *The Turkish Journal of Pediatrics*, *54*(2), 93–98.
- Paul, L., Kevin, C., Christel, L.-A., Bischoff-Ferrari, H., Obermayer-Pietsch, B., Bianchi, M., ... Bouillon, R. (2019). Current Vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent Vitamin D deficiency: A position statement of the European Calcified Tissue Society. *European Journal of Endocrinology*, *180*, P23–P54. <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0736>
- Pearce, S. H. S., & Cheetham, T. D. (2010). Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BMJ*, *340*(7738), 142–147. <https://doi.org/10.1136/bmj.b5664>
- Pereira-Santos, M., Costa, P. R. F., Assis, A. M. O., Santos, C. A. S. T., & Santos, D. B. (2015). Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, *16*(4), 341–349. <https://doi.org/10.1111/obr.12239>
- Pietinen, P., Männistö, S., Valsta, L. M., & Sarlio-Lähteenkorva, S. (2010). Nutrition policy in Finland. *Public Health Nutrition*, *13*(6A), 901–906. <https://doi.org/10.1017/S1368980010001072>
- Pilz, S., März, W., Cashman, K. D., Kiely, M. E., Whiting, S. J., Holick, M. F., ... Zittermann, A. (2018). Rationale and Plan for Vitamin D Food Fortification: A Review and Guidance Paper. *Frontiers in Endocrinology*, *9*, 1–16. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00373>
- Pilz, S., & Tomaschitz, A. (2010). Role of vitamin D in arterial hypertension. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, *8*(11), 1599–1608. <https://doi.org/10.1586/ERC.10.142>
- Pilz, S., Tomaschitz, A., Ritz, E., & Pieber, T. R. (2009). Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nature Reviews Cardiology*, *6*, 621–630. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2009.135>
- Plum, L. A., & Deluca, H. F. (2010). Vitamin D, disease and therapeutic opportunities. *Nature Reviews Drug Discovery*, *9*(12), 941–955. <https://doi.org/10.1038/nrd3318>
- PORDATA. (2018). PORDATA - Base de Dados de Portugal Contemporâneo. Disponível em <https://www.pordata.pt/Portugal>
- Priehl, B., Treiber, G., Pieber, T. R., & Amrein, K. (2013). Vitamin D and Immune Function. *Nutrients*, *5*, 2502–2521. <https://doi.org/10.3390/nu5072502>
- Ramu, R., Arya, V., Chitkara, A., Taneja, R. S., & Ali, M. (2018). Serum 25 Hydroxy Vitamin D Levels in Newly Diagnosed Rheumatoid Arthritis and their Correlation with Disease Activity. *Journal of Association of Physicians of India*, *66*(6), 38–41.

- Reboul, E. (2015). Intestinal absorption of vitamin D: from the meal to the enterocyte. *Food and Function*, 6, 356–362. <https://doi.org/10.1039/c4fo00579a>
- Reboul, E., & Borel, P. (2011). Proteins involved in uptake, intracellular transport and basolateral secretion of fat-soluble vitamins and carotenoids by mammalian enterocytes. *Progress in Lipid Research*, 50, 388–402. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2011.07.001>
- Reboul, E., Goncalves, A., Comera, C., Bott, R., Nowicki, M., Landrier, J. F., ... Borel, P. (2011). Vitamin D intestinal absorption is not a simple passive diffusion: Evidences for involvement of cholesterol transporters. *Molecular Nutrition and Food Research*, 55, 691–702. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201000553>
- Robien, K., Oppeneer, S. J., Kelly, J. A., & Hamilton-reeves, J. M. (2013). Drug-vitamin D interactions: A systematic review of the literature. *Nutrition in Clinical Practice*, 28(2), 194–208. <https://doi.org/10.1177/0884533612467824>
- Roche. (2011). Resumo das Características do Medicamento - Rocaltrol.
- Roy, S., Sherman, A., Monari-Sparks, M. J., Schweiker, O., & Hunter, K. (2014). Correction of Low Vitamin D Improves Fatigue: Effect of Correction of Low Vitamin D in Fatigue Study (EViDiF study). *North American Journal of Medical Sciences*, 6(8), 396–402. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.139291>
- Sabbagh, Y., O'Brien, S. P., Song, W., Boulanger, J. H., Stockmann, A., Arbeeny, C., & Schiavi, S. C. (2009). Intestinal Npt2b Plays a Major Role in Phosphate Absorption and Homeostasis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 20, 2348–2358. <https://doi.org/10.1681/asn.2009050559>
- Salehpour, A., Hosseinpanah, F., Shidfar, F., Vafa, M., Razaghi, M., Dehghani, S., ... Gohari, M. (2012). A 12-week double-blind randomized clinical trial of vitamin D3 supplementation on body fat mass in healthy overweight and obese women. *Clinical Nutrition: The Interface Between Metabolism, Diet, and Disease*, 11. <https://doi.org/10.1201/b16308>
- Sansanayudh, N., Wongwiwatthanakit, S., Phetkrajaysang, N., & Krittiyanunt, S. (2014). Comparative efficacy and safety of different doses of ergocalciferol supplementation in patients with metabolic syndrome. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 36(4), 771–778. <https://doi.org/10.1007/s11096-014-9958-1>
- Santos, A., Amaral, T. F., Guerra, R. S., Sousa, A. S., Álvares, L., Moreira, P., ... Borges, N. (2017). Vitamin D status and associated factors among Portuguese older adults: results from the Nutrition UP 65 cross-sectional study. *BMJ Open*, 7, 1–13.

- <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016123>
- Santos, J. M., Fernandes, V., & Garcia, F. M. (2015). Carência de Vitamina D numa População Hospitalar: Uma Fotografia pela Perspetiva Laboratorial. *Acta Médica Portuguesa*, 28, 726–734.
- Savla, R., Browne, J., Plassat, V., Wasan, K. M., & Wasan, E. K. (2017). Review and analysis of FDA approved drugs using lipid-based formulations. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 43(11), 1743–1758. <https://doi.org/10.1080/03639045.2017.1342654>
- Schuster, I. (2011). Cytochromes P450 are essential players in the vitamin D signaling system. *Biochimica et Biophysica Acta*, 186–199. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2010.06.022>
- Schwalfenberg, G. K., & Genuis, S. J. (2010). Vitamin D supplementation in a nursing home population. *Molecular Nutrition and Food Research*, 54, 1072–1076. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200900601>
- Shibata, M., Suzuki, A., Sekiya, T., Sekiguchi, S., Asano, S., Udagawa, Y., & Itoh, M. (2011). High prevalence of hypovitaminosis D in pregnant Japanese women with threatened premature delivery. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 29, 615–620. <https://doi.org/10.1007/s00774-011-0264-x>
- Shieh, A., Ma, C., Chun, R. F., Wittwer-Schegg, J., Swinkels, L., Huijs, T., ... Adams, J. S. (2018). Associations Between Change in Total and Free 25-Hydroxyvitamin D With 24,25-Dihydroxyvitamin D and Parathyroid Hormone. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 103(9), 3368–3375. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00515>
- Sintzel, M. B., Rametta, M., & Reder, A. T. (2018). Vitamin D and Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review. *Neurology and Therapy*, 7(1), 59–85. <https://doi.org/10.1007/s40120-017-0086-4>
- Smith, L. M., & Gallagher, J. C. (2017). Dietary Vitamin D Intake for the Elderly Population: Update on the Recommended Dietary Allowance for Vitamin D. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 46(4), 871–884. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.07.003>
- Sociedade Portuguesa Medicina Interna. (2009). *Declaração Portuguesa da Vitamina D*
- Souza, J., Silva, T., & Figueiredo, E. (2019). Hipovitaminose D na gestação: um problema de saúde pública? *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, 19(1), 207–215. <https://doi.org/10.1590/1806-93042019000100011>

- Sprague, S. M., Silva, A. L., Al-Saghir, F., Damle, R., Tabash, S. P., Petkovich, M., ... Bishop, C. W. (2014). Modified-Release Calcifediol Effectively Controls Secondary Hyperparathyroidism Associated with Vitamin D Insufficiency in Chronic Kidney Disease. *American Journal of Nephrology*, 40(6), 535–545. <https://doi.org/10.1159/000369939>
- Stokes, C. S., Lammert, F., & Volmer, D. A. (2018). Analytical Methods for Quantification of Vitamin D and Implications for Research and Clinical Practice. *Anticancer Research*, 38, 1137–1144. <https://doi.org/10.21873/anticancerres.12332>
- Szymczak-Pajor, I., & Sliwinska, A. (2019). Analysis of Association between Vitamin D Deficiency and Insulin Resistance. *Nutrients*, 11(4). <https://doi.org/10.3390/nu11040794>
- Takács, I., Tóth, B. E., Szekeres, L., Szabó, B., Bakos, B., & Lakatos, P. (2017). Randomized clinical trial to comparing efficacy of daily, weekly and monthly administration of vitamin D3. *Endocrine*, 55(1), 60–65. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1137-9>
- Tebben, P. J., Singh, R. J., & Kumar, R. (2016). Vitamin D-Mediated Hypercalcemia: Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Endocrine Reviews*, 37(5), 521–547. <https://doi.org/10.1210/er.2016-1070>
- Todd, J. J., McSorley, E. M., Pourshahidi, L. K., Madigan, S. M., Laird, E., Healy, M., & Magee, P. J. (2016). Vitamin D3 supplementation in healthy adults: A comparison between capsule and oral spray solution as a method of delivery in a wintertime, randomised, open-label, cross-over study. *British Journal of Nutrition*, 116, 1402–1408. <https://doi.org/10.1017/S0007114516003470>
- Tsiaras, W. G., & Weinstock, M. A. (2011). Factors influencing vitamin d status. *Acta Dermato-Venereologica*, 91, 115–124. <https://doi.org/10.2340/00015555-0980>
- Ulu, S. M., Ulasli, A., Yaman, F., Yaman, G., Ozkececi, G., & Yuksel, Ş. (2014). The relationship between vitamin D and PTH levels and cardiovascular risk in the elderly hypertensives. *Clinical and Experimental Hypertension*, 36(1), 52–57. <https://doi.org/10.3109/10641963.2013.783054>
- União Europeia. Regulamento (UE) N.º 1169/2011 do Parlamento Europeu e do Conselho de 25 de outubro de 2011 (2011).
- United States Department of Agriculture (USDA). (2019). USDA National Nutrient Database. [accedido a 2 de agosto de 2019]. Disponível em <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/nutrients/report/nutrientsfrm?max=25&offset=0&totCo>

- unt=0&nutrient1=324&nutrient2=325&nutrient3=326&subset=0&sort=c&measureb
y=g
- Va, J., Filippini, G., C, D. P., Gv, A., Ew, R., Whamond, L., & Sa, R. (2018). Vitamin D for the management of multiple sclerosis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (9). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008422.pub3>
- Van Den Ouweland, J. M. W., Vogeser, M., & Bächer, S. (2013). Vitamin D and metabolites measurement by tandem mass spectrometry. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 14(2), 159–184. <https://doi.org/10.1007/s11154-013-9241-0>
- Vogiatzi, M. G., Jacobson-Dickman, E., & DeBoer, M. D. (2014). Vitamin D Supplementation and Risk of Toxicity in Pediatrics: A Review of Current Literature. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99(4), 1132–1141. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3655>
- Wacker, M., & Holick, M. F. (2013). Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermato-Endocrinology*, 5(1), 51–108. <https://doi.org/10.4161/derm.24494>
- Wetmore, J. B., Kimber, C., Mahnken, J. D., & Stubbs, J. R. (2016). Cholecalciferol v. ergocalciferol for 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) repletion in chronic kidney disease: A randomised clinical trial. *British Journal of Nutrition*, 116(12), 2074–2081. <https://doi.org/10.1017/S000711451600427X>
- Wilson, L. R., Tripkovic, L., Hart, K. H., & Lanham-New, S. A. (2017). Vitamin D deficiency as a public health issue: using vitamin D 2 or vitamin D 3 in future fortification strategies. *Proceedings of the Nutrition Society*, 76, 392–399. <https://doi.org/10.1017/s0029665117000349>
- Wimalawansa, S. J. (2012). Vitamin D in the New Millennium. *Current Osteoporosis Reports*. <https://doi.org/10.1007/s11914-011-0094-8>
- Wimalawansa, S. J. (2019). Biology of Vitamin D. *Journal of Steroids & Hormonal*, 10(1), 1–8. <https://doi.org/10.4172/2157-7536.1000198>
- World Health Organization. (2018). Ambient (outdoor) air quality and health. [acedido a 7 de julho de 2019]. Disponível em [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health)
- Yilmaz, R., Salli, A., Cingoz, H. T., Kucuksen, S., & Ugurlu, H. (2016). Efficacy of vitamin D replacement therapy on patients with chronic nonspecific widespread musculoskeletal pain with vitamin D deficiency. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 19(12), 1255–1262. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12960>
- Yousefzadeh, P., Shapses, S. A., & Wang, X. (2014). Vitamin D binding protein impact

- on 25-hydroxyvitamin D levels under different physiologic and pathologic conditions. *International Journal of Endocrinology*, 6. <https://doi.org/10.1155/2014/981581>
- Zhang, R., & Naughton, D. P. (2010). Vitamin D in health and disease: Current perspectives. *Nutrition Journal*, 9.
- Zheng, C., He, L., Liu, L., Zhu, J., & Jin, T. (2018). The efficacy of vitamin D in multiple sclerosis: A meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 23, 56–61. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.05.008>
- Zittermann, A., & Gummert, J. F. (2010). Nonclassical Vitamin D Actions. *Nutrients*, 2, 408–425. <https://doi.org/10.3390/nu2040408>
- Zmijewski, M. A. (2019). Vitamin D and human health. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(1). <https://doi.org/10.3390/ijms20010145>
- Zouboulis, C. C., & Makrantonaki, E. (2011). Clinical aspects and molecular diagnostics of skin aging. *Clinics in Dermatology*, 29, 3–14. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2010.07.001>

Anexos

Anexo 1 – Composição de vitamina D em alimentos, organizados por categoria (fonte: Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, 2015).

Fonte de vitamina D	Composição em vitamina D ₃ (100g) [expresso em UI]
Salmão cru	440
Salmão cozido	440
Salmão grelhado	368
Safio cru	3640
Safio	840
Caldeirada de safio com amêijoas	1000
Caldeirada de safio, raia e tamboril	244
Linguado cru	376
Linguado grelhado	400
Linguado frito	392
Sarda crua	372
Sarda cozida	276
Sarda grelhada	372
Sardinha grelhada	1120
Sardinha gorda grelhada	920
Sardinha gorda crua	840
Sardinha gorda frita	800
Sardinha meio gorda crua	680
Sardinha meio gorda conserva em água, sem espinha e sem pele	392
Sardinha meio gorda conserva em azeite	352
Sardinha meio gorda conserva em azeite (escorrido)	280
Sardinha meio gorda frita	640
Sardinha meio gorda grelhada	440
Sardinha frita	1000
Corvina crua	640
Corvina cozida	640
Cherne cru	264
Cherne cozido	204
Cherne grelhado	300
Dourada crua	480
Dourada cozida	336
Dourada grelhada	316
Robalo cru	200
Robalo cozido	232
Robalo grelhado	268
Robalo assado com cebola, azeite, banha e manteiga	192
Carapau cru	164
Carapau grelhado	140
Carapau frito	112
Cavala crua	96
Cavala cozida	92
Cavala grelhado	88
Cavala no forno	56
Pargo legítimo cru	360
Pargo legítimo cozido	352
Pargo legítimo assado com cebola, tomate e azeite	252
Caldeirada de pargo e peixe-espada-preto	68
Atum fresco cru	168
Atum fresco grelhado	188
Atum de cebolada	60
Bife de atum fresco cozinhado com azeite e com vinho	132
Espadarte cru	52

Fonte de vitamina D	Composição em vitamina D₃ (100g) [expresso em UI]
Espadarte grelhado	60
Bife de espadarte cozinhado com azeite e com vinho	44
Solha crua	400
Solha grelhada	440
Solha frita	480
Garoupa crua	280
Garoupa cozida	272
Garoupa grelhada	336
Cantarilho (Redfish) cru	92
Cantarilho (Redfish) cozido	92
Cantarilho (Redfish) assado com cebola, tomate, azeite e bacon	56
Peixe vermelho no forno	84
Imperador cru	108
Imperador cozido	108
Imperador grelhado	124
Imperador assado com cebola, tomate, azeite e óleo alimentar	68
Enguia crua	640
Enguia frita	560
Caldeirada de enguias	184
Caldeirada de enguias à moda de Aveiro	312
Goraz cru	600
Goraz cozido	600
Goraz assado com cebola, tomate, azeite, e óleo alimentar	400
Goraz no forno	600
Goraz grelhado	680
Chicharro cru	164
Chicharro cozido	168
Chicharro grelhado	140
Peixe-espada-branco cru	44
Peixe-espada-branco grelhado	44
Peixe-espada-preto cru	84
Peixe-espada-preto grelhado	96
Peixe-espada-preto frito	104
Pescada crua (valor médio)	56
Pescada cozida (valor médio)	64
Pescada frita (valor médio)	60
Pescada europeia crua	224
Pescada europeia cozida	208
Pescada europeia frita	280
Pescada do Chile crua	52
Pescada do Chile cozida	72
Pescada do Chile frita	64
Pescada da África do Sul crua	44
Pescada da África do Sul cozida	44
Bacalhau seco e salgado, demolhado cru	180
Bacalhau assado no forno com azeite	168
Bacalhau com natas	72
Filetes de bacalhau fritos	148
Meia-desfeita de bacalhau	64
Bacalhau à Brás	60
Bacalhau à Brás com azeite	64
Bacalhau à Brás com azeite e azeitonas	52
Bacalhau à Gomes de Sá, com azeite	64
Salada de bacalhau com grão	44
Empadão de bacalhau	44
Pastel de bacalhau	92
Anchova, conserva em óleo, escorrido	120

Fonte de vitamina D	Composição em vitamina D₃ (100g) [expresso em UI]
Truta arco-íris crua	760
Truta arco-íris grelhada	880
Caldeirada de peixe	236
Arroz de peixe	48
Lula crua	140
Lula grelhada	252
Lula estufada com cebola, tomate e azeite	112
Frango, pele crua	76
Pato com pele crua	56
Costeleta de porco gorda grelhada	60
Perna de porco gorda grelhada	48
Lombo de porco assado com margarina	44
Fígado de porco, cru	44
Fígado de porco, grelhado	56
Fígado de porco, frito com margarina e banha	48
Vaca magra cozida	44
Fígado de vaca, frito, sem molho	52
Fígado de vaca, cru	44
Creme vegetal para barrar 35% gordura, com fitosteróis	320
Creme vegetal para barrar 37% gordura	200
Creme vegetal para barrar 58% gordura, com cálcio	200
Creme vegetal para barrar 70% gordura, 53% ácidos gordos monoinsaturados	200
Minarina (meia margarina)	200
Margarina vegetal culinária, com alho e sal	200
Margarina 3/4, de girassol	200
Margarina líquida, 65% gordura, com sal	80
Ovo (de galinha), gema crua	195
Ovo (de galinha) cozido	68
Ovo (de galinha) inteiro cru	68
Ovo (de galinha) líquido pasteurizado	60
Ovo (de galinha) estrelado	64
Ovo (de galinha) escalfado	64
Ovo (de galinha) estrelado com azeite	64
Ovo (de galinha) estrelado com manteiga	64
Ovo (de galinha) estrelado com margarina	64
Ovo (de galinha) estrelado com manteiga	64
Ovo (de galinha) mexido com manteiga	60
Ovo mexido com leite e margarina	56
Omelete	60
Omelete com manteiga	64
Omelete com margarina	60
Farinha láctea tipo "Cerelac" (com farinha de trigo)	200
Farinha láctea 5 frutos tipo "Cerelac" (com farinha de trigo)	200
Farinha láctea maçãs tipo "Cerelac" (com farinha de trigo)	200
Flocos de milho tipo "Corn Flakes"	112
Flocos de trigo com mel tipo "Nestum"	252
Flocos de trigo com figos tipo "Nestum"	252
Flocos de trigo integral tipo "All-Bran Flakes"	112
Farelo de trigo do tipo "All-Bran"	112
Massa folhada, congelada	96
Jesuíta	52
Bolo de chocolate	100
Mousse de chocolate	44
Bolo de coco	68

UI: Unidade Internacional

Anexo 2 – Lista de suplementos alimentares que contêm vitamina D com CNP atribuído.

Nome	CNP	Forma Farmacêutica	Composição em Vitamina D (As doses registadas são as doses máximas recomendadas e não a dose unitária)
Absorvit	7353615	30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
Absorvit 50+	7388868	30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
Absorvit Energia com Ginseng	7353607	30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
Absorvit Infantil	7353623	Xarope 300ml	Vitamina D ₃ , 10 µg
Absorvit infantil Oleo de Fígado de Bacalhau	7376186	Xarope (frasco de 300 mL)	Vitamina D ₃ , 10 µg
Absorvit Magnésio Complex especial mulher	7396671	30 Comprimidos + 30 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 10 µg
Absorvit Selénio ACE D	7067389	30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 7,5 µg
Absorvit Silver	7389114	30 Comprimidos + 30 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 5 µg
Absorvit Vita D	7475376	Solução, 10mL	Vitamina D ₃ , 15 µg
Activ 4	7068502	14 Saquetas	Vitamina D ₃ , 1,5 µg
Activ 4 Protecção	7068494	28 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 2,5 µg
Activ 4 Reforço	7068510	28 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 5 µg
Advancis Jointrix Rapid-S	7391375	Pó (30 Saquetas)	Vitamina D ₃ , 2,5 µg
AKG	6029371	120 Cápsulas moles	Vitamina D ₃ , 5 µg
Algo Hum	7398206	12 Cápsulas	Vitamina D, 7,5 µg
All in one pure 365	7388710	60 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 7,5 µg
Androcare	7774265	60 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 5 µg
AnimatiV	7388603	60 Cápsulas moles	Vitamina D ₃ , 5 µg
Animativ	7847608	30 Cápsulas moles	Vitamina D ₃ , 5 µg
Animativ Materna	7374934	30 Cápsulas duras + 30 Comprimidos revestidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
Aquamarine	7363945	60 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 0,6 µg
Aquilea Cálcio + Magnésio	7071373	14 Comprimidos efervescentes	Vitamina D ₃ , 5 µg
Arkobiotics Defesas	7762542	7 unidoses (10mL)	Vitamina D ₃ , 5 µg
Arkobiotics Defesas Kids	7475426	7 unidoses (10mL)	Vitamina D ₃ , 5 µg
Arkobiotics Geleia Real e Defesas	7480996	Solução, 7 unidoses	Vitamina D ₃ , 5 µg
Arkobiotics Vitaminas e Defesas Kids	7760090	Solução, 7 unidoses	Vitamina D ₃ , 3,5 µg
Arkocapil Forte	6018846	60 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 5 µg
Arkopharma Intellectum QI Study	6014639	30 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 5 µg
ArkoReal Apetit Júnior, sabor a banana e pêra	7469528	Solução, 150mL	Vitamina D ₃ , 5 µg
ArkoReal Geleia Real +12 Vitaminas	7389890	60 Cápsulas	Vitamina D, 5 µg
Arkoreal Geleia Real Vitaminada	7754887	30 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 5 µg
Arkoreal Geleia Real Vitaminada sem açúcares	6034934	20 Ampolas	Vitamina D ₃ , 4,9 µg
Arkoreal Geleia real+fermentos lacteos+vitamina D	7067397	Solução (7 unidoses)	Vitamina D ₃ , 5 µg
Arkoreal Geleia real+fermentos lacteos+vitamina D (Kids)	7067405	Solução (5 unidoses)	Vitamina D ₃ , 5 µg
ArkoReal Kids Cresço Bem	7391730	Xarope (150 mL)	Vitamina D ₃ , 5 µg
Arkovital Pura Energia 50+	7774950	60 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 3 µg
Arkovox Propólis	7474437	Solução, 150mL	Vitamina D ₃ , 6,25 µg
Artronat Flex	7776088	Solução, 500mL	Vitamina D ₃ , 5 µg
Azamine Infantil	7069096	Xarope 200 ml	Vitamina D ₃ , 10 µg
Azamine Infantil+	6032169	60 Comprimidos mastigáveis	Vitamina D ₃ , 5 µg
Baciginal Oral Forte	7776468	14 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 5 µg
Bacilac Infantis	7467589	Gotas (20 mL)	Vitamina D ₃ , 10 µg

Nome	CNP	Forma Farmacêutica	Composição em Vitamina D (As doses registadas são as doses máximas recomendadas e não a dose unitária)
Bariatric Citrus	7066035	120 Comprimidos mastigáveis	Vitamina D ₃ , 20 µg
Bariatric Morango	7066043	120 Comprimidos mastigáveis	Vitamina D ₃ , 20 µg
Bariatric Plus	6035204	120 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 25 µg
Barovit Bypass	7073510	30 Comprimidos revestidos	Vitamina D ₃ , 25 µg
Become Oxiburn	7774216	48 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 5 µg
Become VITAMINAS	7399261	15 Ampolas	Vitamina D ₃ , 5 µg
Become VITAMINAS	7399279	60 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 10 µg
Bi Osteo	7353961	30 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 5 µg
BioActivo Antioxidante	7350587	60 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 3 µg
Bioactivo Multivitaminas	7396317	60 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 2,5 µg
Bioactivo Vitamina D	7378604	40 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 38 µg
Bioarga Óleo de Fígado de Bacalhau + Vitamina C	6057356	Emulsão (150mL)	Vitamina D ₃ , 20 µg
Calcifix	7393975	120 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
Calcigenol D	7356246	Suspensão 300 mL	Vitamina D ₃ , 4,5 µg
Calcio Coral	7396127	60 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 2,1 µg
Calcio Isus	7353037	60 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 10 µg
Cálcio+1750	7752196	60 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 7,5 µg
Cálcio+DUO 2300	7752204	60 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 10 µg
Cálcio+Magnésio+Zinco+Vitamina D	7366393	60 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 3 µg
Calciofemme	6055699	30 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 10 µg
Calcium	7381483	30 Comprimidos	Vitamina D, 5 µg
Calcium +	7066175	60 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 10 µg
Calcium Vitamins D3+K2	7774281	60 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 1,5 µg
Calcoral	7350702	60 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 3 µg
Capil Advanced	7376715	60 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 2,5 µg
Cartishark	7368209	60 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 2,5 µg
Cartishark + Vitamina C + Vitamina D	7391011	60 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 7,5 µg
Centrum	7351775	30 Comprimidos revestidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
Centrum Homem	7383901	30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
Centrum Homem 50+	7388728	30 Comprimidos	Vitamina D, 10 µg
Centrum Junior	7351791	30 Comprimidos mastigáveis	Vitamina D, 3 µg
Centrum Mulher	7394262	90 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
Centrum Mulher 50+	7394270	90 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 10 µg
Centrum Select 50+	7351742	60 Comprimidos revestidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
Centrum Select 50+	7394254	90 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
Cerebrum Mini Kids multivitaminas e minerais	7395640	Líquido (200 mL)	Vitamina D ₃ , 2,5 µg
Cerebrum Multivitaminas e minerais AaZ Pack	7392647	30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
Ceregumil Pediátrico	7361436	Xarope 250 mL	Vitamina D ₃ , 3 µg/10 ml
Chela Calcium	7398727	30 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 5 µg
Cohre	7775254	30 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 20 µg
Colagenius	7073429	Pó em lata (330 g)	Vitamina D ₃ , 5 µg
Colecalcium	7381962	Xarope 150 mL	Vitamina D, 2,5mg/5ml
Complexo Vitamínico Mineral	7367953	30 Comprimidos revestidos	Vitamina D ₃ , 3,3 µg
Coolkids	7755652	Xarope 200 mL	Vitamina D ₃ , 4 µg
Cystiregul Plus	7381202	15 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 1,65 µg
Dietafast Vitaminas	7386565	20 Ampolas auto-quebráveis (15 mL)	Vitamina D ₃ , 5 µg
Dietafast Vitaminas	7386532	60 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 5 µg

Nome	CNP	Forma Farmacêutica	Composição em Vitamina D (As doses registradas são as doses máximas recomendadas e não a dose unitária)
Dignus	7072058	30 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 10 µg
Duo Cerebrum Mini Kids multivitaminas e minerais	7065615	Solução 200 mL	Vitamina D ₃ , 2,5 µg
Elifexir Essenciall redensificante capilar	7767608	30 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 2,5 µg
Energy Multivit Adulto	7393173	28 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
Enzywel	7392142	30 Cápsulas	Vitamina D ₂ , 10 µg
Essential Multi Vitamin	6036061	90 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 9,9 µg
Estrofito Flex	7375709	60 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 2,5 µg
Estrofito Plus Vita	7395095	60 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 5 µg
Estromineral	7343830	30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 10 µg
Estromineral Serena	7353763	30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
Estromineral Serena Plus	7388520	30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
Estrosil	7392662	30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
Extra Complexo Vitaminico e Mineral Holon	7373779	30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
FarmozVit 50+	7388066	30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
Farmozvit A a Z	7388074	30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
FarmozVit Magnésio	7761833	30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 2,5 µg
Festivit	7387027	20 mL de solução	Vitamina D ₃ , 5 µg
Festivit Extra	7389221	30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
Festivit xarope multivitaminico	7387050	Xarope 200 mL	Vitamina D ₃ , 5 µg
Fisiogen Ferro Fólico	7474163	30 Saquetas de granulado	Vitamina D ₃ , 10 µg
Fitorgil Pro	7395483	30 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 5 µg
Flavia Nocta	7071084	30 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 7,5 µg
Forgest	7385138	30 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 10 µg
Fortilase Ortho	7391136	20 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 10 µg
Forvita kids	7065565	Xarope 150 mL	Vitamina D ₃ , 10 µg
Forvita Materna	7395053	30 Cápsulas duras + 30 Cápsulas moles	Vitamina D ₃ , 5 µg
Fosfoplus	6051920	60 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
Fosfoser Active DHA	7373266	20 Ampolas	Vitamina D ₃ , 5 µg
Fultium D3	7767657	30 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 20 µg
Gerovital	7386219	60 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 10 µg
Gestacare Gestação	7755421	30 Cápsulas moles	Vitamina D ₃ , 5 µg
Gestacare Lactação	7772764	60 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 5 µg
Gestacare Preconcepcivo	7755660	30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
Gi-Kids	7393991	Solução 200 mL	Vitamina D ₃ , 2,5 µg
Ginecomplex	7379560	60 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 5 µg
Ginseng Vita-complex	7398768	30 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 5 µg
GoldNutrition MultiVitamin	6073635	60 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 10 µg
Gripirinal Imuno	7396523	30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 20 µg
GUT4 Dual-Vit	7481507	Pó (14 saquetas)	Vitamina D ₃ , 5 µg
Heliocare Ultra D	7376400	60 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 5 µg
Hermes Multivit	7346726	20 Comprimidos efervescentes	Vitamina D ₃ , 5 µg
Hidrotelial Kalogen	7768259	30 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 5 µg
Hidrotelial Luxoben Colagénio Fortigel	7761239	Pó 225 g	Vitamina D ₃ , 5 µg
Holonvit	7379107	Xarope 200 mL	Vitamina D ₃ , 0,27 µg/ml
Holonvit Junior	7481622	Solução 200 mL	Vitamina D ₃ , 10 µg
Holonvit Vital 50+	7393967	30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
Holonvit Vital Multivitaminico	7069054	90 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 5 µg

Nome	CNP	Forma Farmacêutica	Composição em Vitamina D (As doses registadas são as doses máximas recomendadas e não a dose unitária)
Ilitia +Vitae Multivitaminico Adapt	7757294	30 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 5 µg
Ilitia Dictyolone	7768242	60 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 5 µg
Inneov Densilogy	7386540	60 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 5 µg
Inneov Densilogy Homem	7389437	30 Cápsulas + 30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 2,5 µg
Inneov Densilogy Trio	7386995	60 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 5 µg
InoCare	7472035	Solução (28 saquetas)	Vitamina D ₃ , 10 µg
Jelly Kids Appetit	7354084	Xarope	Vitamina D ₃ , 5 µg
Jointace	7361006	Comprimidos	Vitamina D ₃ , 10 µg
Jointace Sport	7370890	30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
Jointcare Ativo Plus	7357194	30 Cápsulas + 30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 0,75 µg
Joint-Life	7067884	30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 7 µg
Lactibiane Criança	7387191	10 Saquetas	Vitamina D ₃ , 3,75 µg
LGP Calcium	6080267	30 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 10 µg
Lipoleum Atopic	7466375	30 Cápsulas moles	Vitamina D ₃ , 5 µg
Mag Advanced	7397604	30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 2,5 µg
Magnesium OK	7316232	30 Comprimidos	Vitamina D, 2,5 µg
MagNext	7393702	30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
Matervita	7367235	30 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 5 µg
Matervita Lactância	7385039	60 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 5 µg
Maxi-Flore, Saqx20	7069823	20 Saquetas	Vitamina D ₃ , 2,5 µg
MegaFlora Tecnilor	6076349	Pó (8 saquetas)	Vitamina D ₃ , 5 µg
MegaLevure	7764696	Pó (8 saquetas)	Vitamina D ₃ , 2,5 µg
Memofante Mulher	7391763	40 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 10 µg
Memofix	7382143	60 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 5 µg
Menoconcept	7353748	30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
Menopace	7355388	30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
Menopace Plus	7366070	56 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
Menosof Plus	7351155	30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
Meritene Mobilis	6053595	Pó (10 saquetas)	Vitamina D ₃ , 3,4 µg
Mixvit	7382127	60 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 5 µg
Mixvit Infantil (Multivitaminico)	7395731	Xarope 150 mL	Vitamina D ₃ , 10 µg
Mixvit Materna	7395442	30 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 5 µg
MixVitaminas	7393603	60 Comprimidos revestidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
Mobii	7473397	30 Comprimidos revestidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
MOOD3	7773663	Solução, 10mL	Vitamina D ₃ , 10 µg
Movitum – Multivitaminas e Minerais	7359927	Comprimidos revestidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
Movitum Junior	7380881	Solução oral	Vitamina D ₃ , 10 µg/10ml
Movitum Senior 50+	7374967	30 Comprimidos revestidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
MT Reuma	6042218	30 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 3,3 µg
MT Vita	6042200	30 Comprimidos revestidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
Multi-Life	6975284	30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 7 µg
Multivitaminas	7390500	60 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 5 µg
Multivitaminas & Multiminerais Mythera	7066464	30 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 5 µg
Multivitaminas Basi	7396887	Solução 100 mL	Vitamina D ₃ , 7,5 µg
Mythera Cálcio + Magnésio+ Zinco	7071068	90 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 3,6 µg
Natalben BB	7757997	Suspensão 8,5 mL	Vitamina D ₃ , 10 µg
Natalben Lactação	7378174	60 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 5 µg
Natalben Preconceptivo	7382036	30 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 10 µg

Nome	CNP	Forma Farmacêutica	Composição em Vitamina D (As doses registadas são as doses máximas recomendadas e não a dose unitária)
Natalben Supra	7374025	30 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 5 µg
Nestle Materna	7353920	30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
Neurozan	7357632	30 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 25 µg
Neurozan	7375071	30 Comprimidos	Vitamina D ₂ , 25 µg
Neurozan Plus	7374397	28 Cápsulas + 28 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 25 µg
Neurozan Senior	7395855	30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 25 µg
Neurozan Senior Duo, compx30	7069294	30 Comprimidos + 30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 25 µg
Nordic Complexo Energy	7388959	60 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
Nova Woman	7385302	30 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 5 µg
Nutri	7381772	40 Comprimidos	Vitamina D ₂ , 10 µg
Nutri Senior	7381756	30 Comprimidos	Vitamina D ₂ , 10 µg
Óleo de Fígado de Bacalhau	7356675	Xarope 500 MI	Vitamina D ₃ , 25 µg
Óleo de Fígado de Bacalhau + Geleia Real Mythera	7401885	Solução 500 mL	Vitamina D, 9,6 µg
Om3gafort Mulher 40+	7379404	60 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 10 µg
Omega 3 HP-D	7385351	60 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 50 µg
Omegaway Algies	7391235	30 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 5 µg
Omegaway Artro	7390112	30 Cápsulas + 30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
Omegaway Junior	7391227	Emulsão (20 Ampolas)	Vitamina D ₃ , 2,5 µg
Omegaway Vits	7391243	30 Comprimidos + 30 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 5 µg
Ortoplus	7069732	60 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 4 µg
Ossart ADV	7754465	60 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 20 µg
Ossical	7396309	60 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 12,5 µg
Osteocare	7356188	30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 10 µg
Osteocare promo	7392217	90 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 10 µg
Osteo-Flex Duo	7394395	30 Comprimidos + 30 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 5 µg
Osteox	7775197	60 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 15 µg
Ovulider	7065813	30 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 7,5 µg
Ovusitol D	7070961	Pó para solução oral (14 Saquetas)	Vitamina D ₃ , 10 µg
Pack Magnesium Ok	7393561	90 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 2,5 µg
Pandivit	7364976	Suspensão oral 150 mL	Vitamina D ₃ , 3 µg/15ml
Panvitol Strong	7752725	20 Ampolas	Vitamina D ₃ , 1,25 µg
Parkovit	7067942	30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 20 µg
Perfectil Tripla Acção	7360925	Comprimidos de libertação lenta	Vitamina D ₃ , 5 µg
Perfect-Life	7067892	30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
Ph Basic	7774158	90 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 2,4 µg
Pharmaton 50+	7387084	30 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 5 µg
Pharmaton Vitalidade	7346395	30 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 5 µg
Phytotabs Feminine	7755033	60 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
Pregnacare	7355396	30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 10 µg
Previta	6030171	30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 20 µg
Primuvit	7350280	60 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 10 µg
Pro Toss	7393983	Xarope 200 mL	Vitamina D ₃ , 25 µg
Protovit Infantil	7382655	Solução oral 15 mL	Vitamina D ₃ , 5 µg
Provitae Aleitamento	7387928	15 Cápsulas + 15 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
Provitae Materna	7388033	30 Cápsulas + 30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 5 µg

Nome	CNP	Forma Farmacêutica	Composição em Vitamina D (As doses registadas são as doses máximas recomendadas e não a dose unitária)
Pure Vitamina D3	7388611	60 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 5 µg
Purelogicol revitalizante cabelo e unhas	7072694	90 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 20 µg
QI junior	7365825	30 Cápsulas mastigáveis	Vitamina D ₃ , 2,5 µg
Quantivit Infantil	7397562	Solução 15 mL	Vitamina D ₃ , 22,5 µg
Regenerador Cartilagem de tubarão	7329086	60 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 15 µg
Reviforce	7365809	Solução 100 mL	Vitamina D ₃ , 7,5 µg
Reviforce Adulto	7365312	60 Comprimidos revestidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
Reviforce Júnior	7365817	60 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 3 µg
Rilastil Dermosolar	7337113	30 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 7,5 µg
Selenium ACE	6650069	30 Comprimidos	Vitamina D, 7,5 µg
Sensilis Sun Secret	7484543	30 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 7,5 µg
Serenoa-C	7359612	60 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
Sinto-me Controlar	7399063	Solução 250 mL	Vitamina D ₃ , 5 µg
Skingain	7392274	120 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 10 µg
Solderm ioox	7382671	60 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 5 µg
Solgar Cálcio Citrato Vitamina D	7399121	60 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 15 µg
Solgar Máximo Suporte Ósseo	7385542	120 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 25 µg
Solgar Multi I	7399840	30 Comprimidos	Vitamina D ₂ , 5 µg
Solgar Vitamina D3	7385609	60 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 15 µg
Sorioox	7388371	60 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 5 µg
Sport pure 365	7388702	60 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 10 µg
Stella Mater Vitae	7388173	30 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 5 µg
Stimumul Plus	7010884	Solução oral 150 mL	Vitamina D, 15 µg
Sustenium Multivitamínico 100	7473447	30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
Taxofit A-Z Energie	7376343	30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
Taxofit Magnésio + Cálcio + D3	7356345	Comprimidos de libertação faseada	Vitamina D ₃ , 3 µg
Terapharma Vita+	7377440	30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
Terracotta Cocktail autobronzeador	7072132	30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 2,5 µg
Therablasto	7398461	60 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
Theragest	7398446	Solução 50 mL	Vitamina D ₃ , 5 µg
Theraglic	7398479	60 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
Theravit	7392126	30 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 5 µg
Tilman Nasafytol	7398982	15 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 4,5 µg
Tonosol Adulto	7375444	50 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 2,5 µg
Tonosol Júnior	7375436	30 Comprimidos mastigáveis	Vitamina D ₃ , 2,5 µg
TonusVit Tecnilor	7393751	30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
TopRoyal +5 Infans	7753012	20 Ampolas (15 mL)	Vitamina D ₃ , 2,5 µg
TopRoyal +50 Mature	7752998	20 Ampolas	Vitamina D ₃ , 7,5 µg
Triolinum Dia/ Noite	7381236	60 Cápsulas	Vitamina D, 2,5 µg
Triolinum Forte	7472738	60 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 5 µg
Triolinum sem Hormonas Menopausa Intensivo	7770370	28 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 5 µg
TurboSlim Fitness	7472159	15 Saquetas	Vitamina D ₃ , 5 µg
Tutivita	7385856	30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
Tutivita Infantil (Multivitamínico e Multimineral)	7068536	Xarope 150 mL	Vitamina D ₃ , 10 µg
Varimine	7066001	100 Comprimidos	Vitamina D ₂ , 9 µg
Varimine Energy AP	7066605	30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
Varimine Vitaminas	7066027	Solução oral	Vitamina D ₂ , 113 µg
Velvet Materna	7761486	30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
Vigantoletten	7067793	30 Saquetas de granulado	Vitamina D ₃ , 25 µg

Nome	CNP	Forma Farmacêutica	Composição em Vitamina D (As doses registadas são as doses máximas recomendadas e não a dose unitária)
Vigossi	6007336	30 Comprimidos revestidos	Vitamina D ₃ , 12,5 µg
Vimin Complex	7388967	60 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 20 µg
Vinalac Immunitum	7360834	30 Comprimidos revestidos	Vitamina D ₃ , 7,5 µg
Vis-Lip	7066787	20 Saquetas	Vitamina D ₃ , 5 µg
Vita D	7381657	100 Comprimidos	Vitamina D, 25 µg
Vita Min Plus	7398792	30 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 5 µg
Vita Min Plus Senior	7398800	30 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 10 µg
VitaCélsia Plus Q10	7365163	60 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
Vitade 400	7385427	Solução oral (15mL)	Vitamina D ₃ , 10 µg
Vitade	7377259	Solução oral (30 mL)	Vitamina D ₃ , 10 µg/0,5mL
Vitafemale	6055715	30 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 7,5 µg
Vitamed	7395988	30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
Vitamegas	7381970	30 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 5 µg
Vitamegas 50+	7381988	30 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 5 µg
Vitamin Nutradvance	6028662	30 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 5 µg
Vitamina D3	7774554	Solução (20 mL)	Vitamina D ₃ , 5 µg
Vitamina D3 1000UI	6077602	90 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 50 µg
Vitaminex 50+	7377325	30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
Vitaminex AaZ	7375113	30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
Vitaminex AaZ 50+	7391557	30 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 5 µg
Vitaminex AaZ Strong	7391565	30 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 5 µg
Vitaminex Familiar	7397695	Xarope 250 mL	Vitamina D ₃ , 5 µg
Vitaminex Strong	7774570	15 Ampolas	Vitamina D ₃ , 5 µg
Vitanatur Ashwagandha	7482992	60 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 3 µg
Vitanatur Collagen Antiox plus	7483065	Pó (360 g)	Vitamina D ₃ , 5 µg
Vitanium	7397190	30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
Vitanium Kids	7397497	Xarope 100 mL	Vitamina D ₃ , 5 µg
Vitarapid D	7011262	30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 20 µg
Vitergin	7388975	30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
Viterra Activit promo	7355594	30 Comprimidos	Vitamina D, 5 µg
Viterra Baby	7394189	Xarope 150 mL	Vitamina D ₃ , 3,75 µg
Viterra Clássico	7355586	30 Comprimidos revestidos	Vitamina D ₂ , 10 µg
Viterra Homem Adulto	7394023	30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
Viterra Homem Platinum55+	7394049	30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 15 µg
Viterra Infantil Xarope	7369215	Xarope (150 mL)	Vitamina D ₃ , 4 µg
Viterra Jovem Teenz	7394072	30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 10 µg
Viterra Junior	7394080	30 Comprimidos mastigáveis	Vitamina D ₃ , 5 µg
Viterra Kids	7379578	45 Comprimidos	Vitamina D, 5 µg
Viterra Mulher Adulto	7394031	30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 10 µg
Viterra Mulher Platinum55+	7394056	30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 12,5 µg
Viterra Multi Energia Probiótico	7369223	30 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 5 µg
Viterra Sport Activit Adulto	7394064	30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
Vitol	7356030	30 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 15 µg
VM 2000 Solgar	7385633	60 Comprimidos	Vitamina D ₂ , 10 µg
Win Fit Glucosamina	7396390	30 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 20 µg
Win Fit Sport	7396432	60 Comprimidos	Vitamina D ₃ , 5 µg
Win-Fit Imuno Infantil	7064899	Xarope 200 mL	Vitamina D ₃ , 2,5 µg
Win-Fit Infantil	7072751	Solução 200 mL	Vitamina D ₃ , 2,5 µg
Win-Fit MC	7385179	30 Cápsulas	Vitamina D ₃ , 5 µg
Win-Fit Multi	7382465	30 Comprimidos	Vitamina D, 5 µg