

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

Heloisa Wilbert Schlindwein

**Aspectos Endócrinos e Fisiológicos da Vitamina D₃: uma revisão bibliográfica
integrativa descritiva**

Florianópolis

2022

Heloisa Wilbert Schlindwein

**Aspectos Endócrinos e Fisiológicos da Vitamina D₃: uma revisão bibliográfica
integrativa descritiva**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito parcial para a obtenção do grau de Farmacêutica.

Orientadora: Prof. Dra. Fátima Regina Mena Barreto Silva

Florianópolis
2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Sch lindwein, Heloisa Wilbert

Aspectos Endócrinos e Fisiológicos da Vitamina D3: uma
revisão bibliográfica integrativa descritiva / Heloisa
Wilbert Sch lindwein ; orientadora, Fátima Regina Mena
Barreto Silva, 2022.

55 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, , Graduação em
Farmácia, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Vitamina D. 3. Saúde. 4. Revisão. I.
Silva, Fátima Regina Mena Barreto. II. Universidade
Federal de Santa Catarina. Graduação em Farmácia. III.
Título.

Heloisa Wilbert Schlindwein

**Aspectos Endócrinos e Fisiológicos da Vitamina D₃: uma revisão bibliográfica
integrativa descritiva**

Este Trabalho Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de Farmacêutica e aprovado em sua forma final pelo Curso de Farmácia

Florianópolis, 14 de março de 2022.

Prof.^a Dra. Liliete Canes Souza Cordeiro
Coordenador do Curso

Banca Examinadora:

Prof.^a Dra. Fátima Regina Mena Barreto Silva
Orientadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.^a Dra. Rozangela Curi Pedrosa
Avaliadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Dr. Thiago Caon
Avaliador
Universidade Federal de Santa Catarina

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter me dado o dom da vida, por me abençoar, iluminar e guiar. Agradeço por tudo que fez, faz e fará por mim.

Aos meus pais Mauricio Cesar Schlindwein e Vania Regina Wilbert Schlindwein, que nunca mediram esforços para me ver bem, que me proporcionaram tudo que precisei desde o dia em que nasci, que me mostraram como é crescer em um ambiente cheio de amor, que sempre apoiaram e incentivaram meus sonhos, que abrem mão de si mesmos em meu benefício... palavras não são suficientes para agradecê-los. Espero poder retribuir algum dia.

Ao meu irmão Victor Wilbert Schlindwein por todo auxílio que já me deu. Pelos conselhos, pelo ombro amigo em momentos difíceis, pelas risadas e por ser meu confidente.

Agradeço a toda minha família, em especial aos meus tios Luciane Maria Schlindwein e Waldir Lourenço Gonçalves, que foram indispensáveis na minha graduação. Agradeço imensamente por terem – literalmente – aberto as portas de sua casa para mim e por terem sido meu aconchego familiar em Florianópolis durante esses 5 anos.

A todos os meus amigos e companheiros de curso, cujos nomes não citarei pois certamente esqueceria de alguém. Nestes anos, vocês compartilharam angústias comigo, me deram forças, me incentivaram, estudaram comigo, vibraram, festaram... a todos os amigos de Brusque, Florianópolis e demais localidades, deixo o meu muito obrigada por tudo. Sem vocês eu não teria conseguido.

A todos os professores e funcionários da UFSC, em especial a minha orientadora Prof.^a Fátima Regina Mena Barreto Silva, que em 2019 abriu as portas do laboratório para mim. Sou extremamente grata por você ter aflorado ainda mais em mim o amor pela bioquímica e por ter me ajudado tanto durante esses anos, contribuindo para minha formação acadêmica e pessoal. Também agradeço às minhas companheiras de laboratório por tudo que me ensinaram. Em especial, agradeço a Dra. Ana Karla Bittencourt Mendes por toda a paciência que teve comigo, por ter me acolhido e ajudado dentro e fora do laboratório, por tudo o que me ensinou – e ainda ensina – e por ter se tornado uma amiga.

Por fim, agradeço meu namorado Gabriel Farias Goi por ter sido esse companheiro tão especial nesses últimos 2 anos. Por ter acreditado em mim e no meu potencial. Por ter me mandado “focar no TCC” quando eu estava distraída. Por todo carinho, amor, companheirismo, amizade e paciência e por ser uma pessoa tão boa para mim.

RESUMO

A vitamina D está inserida em um grupo de moléculas secosteróides lipofílicas estudadas há décadas, que possuem uma ampla gama de funções no organismo humano. A vitamina D é obtida principalmente pela exposição solar, visto que o 7-deidrocolesterol, presente na pele humana, quando exposto à luz solar (raios UV-B no comprimento de onda entre 280–315 nm), a sintetiza endogenamente. Acerca do grupo da vitamina D, há destaque para as moléculas vitamina D₂ e vitamina D₃, principalmente para esta segunda forma, visto que os metabólitos resultantes a partir desta apresentam maior tempo de meia vida e são mais bem reconhecidos pelos receptores comparados aos demais. Entretanto, a vitamina D₃ por si só não é biologicamente ativa, sendo necessário duas hidroxilações – a primeira no fígado e a segunda nos rins – para produzir o metabólito mais ativo: a 1 α ,25(OH)₂ D₃ (1,25-D₃). Diversos órgãos são impactados pela 1,25-D₃, sendo que a presença do receptor de vitamina D₃ (VDR) e do gene *CYP27B1* determinam quais são os alvos do metabólito. No intestino, há forte relação da 1,25-D₃ com a absorção de cálcio e de fósforo, o que acaba por impactar a saúde óssea, visto que os ossos são formados principalmente por estes dois minerais. A absorção de cálcio intestinal influenciada pela 1,25-D₃ também interfere na secreção de PTH, sugerindo-se inclusive uma relação entre a deficiência de 1,25-D₃ e o desenvolvimento de hiperparatireoidismo secundário. Já nos rins, a 1,25-D₃ está relacionada com a reabsorção de cálcio e com a prevenção de diversas patologias renais, como o carcinoma de células renais e doença renal crônica. Ainda, no sistema imunológico, a 1,25-D₃ tem efeito anti-inflamatório, auxiliando na regulação da inflamação, sendo cotada como possível adjuvante no tratamento de doenças autoimunes. No sistema cardiovascular, a 1,25-D₃ é apontada como protetora em relação a algumas patologias, como aterosclerose, hipertensão, trombose e hipertrofia cardíaca. Por fim, no sistema nervoso central, infere-se que a concentração sérica de 25(OH) D₃ (forma circulante da 1,25-D₃) pode exercer grande impacto no surgimento e na progressão da depressão e da doença de Alzheimer, por exemplo. A excreção da 1,25-D₃ é feita principalmente pelo FGF23 e intoxicação por este metabólito é bastante rara.

Palavras-chave: vitamina D. Saúde. Revisão.

ABSTRACT

Vitamin D is part of a group of lipophilic secosteroid molecules studied for decades, which have a wide range of functions in the human body. Vitamin D is obtained mainly by sun exposure, since 7-dehydrocholesterol, present in human skin, when exposed to sunlight (UV-B rays in the wavelength between 280–315 nm), synthesizes it endogenously. Regarding the vitamin D group, the molecules vitamin D₂ and vitamin D₃ are highlighted, especially for this second form, since the resulting metabolites from this form have a longer half-life and are better recognized by receptors compared to the others. However, vitamin D₃ itself is not biologically active, requiring two hydroxylations – the first in the liver and the second in the kidneys – to produce the most active metabolite: 1 α ,25(OH)₂ D₃ (1,25-D₃). Several organs are impacted by 1,25-D₃, and the presence of the vitamin D₃ receptor (VDR) and the CYP27B1 gene determine which are the targets of the metabolite. In the intestine, there is a strong relationship between 1,25-D₃ and the absorption of calcium and phosphorus, which ends up impacting bone health, since bones are mainly formed by these two minerals. Intestinal calcium absorption influenced by 1,25-D₃ also interferes with PTH secretion, suggesting a relationship between 1,25-D₃ deficiency and the development of secondary hyperparathyroidism. In the kidneys, 1,25-D₃ is related to calcium reabsorption and to the prevention of several renal pathologies, such as renal cell carcinoma and chronic kidney disease. Also, in the immune system, 1,25-D₃ has an anti-inflammatory effect, helping to regulate inflammation, being cited as a possible adjuvant in the treatment of autoimmune diseases. In the cardiovascular system, 1,25-D₃ is considered protective against some pathologies, such as atherosclerosis, hypertension, thrombosis and cardiac hypertrophy. Finally, in the central nervous system, it is inferred that the serum concentration of 25(OH) D₃ (the circulating form of 1,25-D₃) can have a great impact on the onset and progression of depression and Alzheimer's disease, for example. 1,25-D₃ is mainly excreted by FGF23 and intoxication by this metabolite is quite rare.

Keywords: vitamin D. Health. Review.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estruturas químicas das vitaminas D ₂ e D ₃	18
Figura 2 – Ilustração do metabolismo da vitamina D e alguns tecidos alvo.....	21
Figura 3 – Absorção intestinal de cálcio.....	25
Figura 4 – Relação da 1,25-D ₃ com o intestino e osso.....	27
Figura 5 – Impacto dos TLR no processo inflamatório.....	35
Figura 6 – Impacto da 1,25-D ₃ na supressão da inflamação causado por TLR.....	36

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Condensação dos impactos da 1,25-D ₃ no sistema cardiovascular.....	33
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Valores de referência de 25(OH) D ₃	21
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- 1,25-D₃ – 1 α ,25-diidroxitamina D₃
- 7-DHC – 7-dehidrocolesterol
- 25(OH) D₃ – 25-hidroxitamina D₃
- BDNF – Fator neurotrófico derivado do cérebro
- Ca⁺⁺ – Cálcio ionizado
- CCR – Carcinoma de células renais
- Cdk2 – Cinase 2 dependente de ciclina
- CE – Célula endotelial
- CMLV – Célula muscular lisa vascular
- DA – Doença de Alzheimer
- DBP – Proteína ligadora de vitamina D
- DC – Doença cardiovascular
- DRC – Doença renal crônica
- ERO – Espécies reativas de oxigênio
- FGF23 – Fator de crescimento de fibroblastos 23
- FT – Fator tecidual
- GDNF – Fator neurotrófico derivado de linhagem de células gliais
- IL-1 – Interleucina-1
- IL-2 – Interleucina-2
- IL-4 – Interleucina-4
- IL-6 – Interleucina-6
- IL-10 – Interleucina-10
- IL-23 – Interleucina-23
- KO – Knockout
- LPS – Lipopolissacarídeos
- MAPK-1 – Proteína cinase fosfatase-1 ativada por mitógeno
- MARSS – Ligação a esteróides de resposta rápida associada à membrana
- MMP-2 – Matriz-metaloproteinase-2
- MMP-9 – Matriz-metaloproteinase-9
- NT-3 – Neurotrofina-3
- NF- κ B – Fator nuclear kappa B

ON – Óxido nítrico

p38 MAP cinase – Proteína cinase ativada por mitógeno p38

PAI-1 – Inibidor do ativador do plasminogênio-1

PAMPs – Padrões moleculares associados a patógenos

PDIA3 – Proteína dissulfeto isomerase 3

PMCA – Ca²⁺ ATPase da membrana plasmática

PTH – Paratormônio

SNC – Sistema nervoso central

SOCS – Proteínas supressoras da sinalização de citocinas

SRAA – Sistema renina-angiotensina-aldosterona

T3 – Triiodotironina

TGF-β – Fator de crescimento transformante-β

THSP1 – Trombospondina 1

TIMP-1 – Inibidor tecidual da matriz metaloproteinase-1

TIMP-2 – Inibidor tecidual da matriz metaloproteinase-2

TLR – Receptores do tipo *Toll*

TM – Trombomodulina

TNF-α – Fator de necrose tumoral α

TRPV6 – Potencial transitório do receptor catiônico

VDR – Receptor de vitamina D

VDRE – Elemento-resposta da vitamina D

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. OBJETIVOS	15
2.1 OBJETIVO GERAL	15
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
3. METODOLOGIA.....	16
4. DESENVOLVIMENTO.....	18
4.1 Aspectos gerais da vitamina D₃.....	18
4.2 Principais diferenças entre a vitamina D₂ e a vitamina D₃.....	19
4.3 Metabolismo da vitamina D₃.....	20
4.4 Vias de ação da 1,25(OH)₂ vitamina D₃.....	24
4.4.1 A 1,25(OH)₂ vitamina D₃ atuando no intestino.....	25
4.4.2 A 1,25(OH)₂ vitamina D₃ e a saúde óssea	27
4.4.3 A 1,25(OH)₂ vitamina D₃ e o hiperparatireoidismo secundário.....	29
4.4.4 A 1,25(OH)₂ vitamina D₃ e os rins	30
4.4.5 O sistema cardiovascular relacionado à 1,25(OH)₂ vitamina D₃.....	32
4.4.6 O sistema imunológico e a 1,25(OH)₂ vitamina D₃.....	35
4.4.7 Distúrbios do sistema nervoso central associados à 1,25(OH)₂ vitamina D₃	39
4.4.8 Intoxicação por 25(OH) vitamina D₃	44
4.4.9 Excreção da 25(OH) vitamina D₃	45
REFERÊNCIAS.....	47

1. INTRODUÇÃO

O complexo endocrinológico da vitamina D₃ engloba um grupo variado de moléculas secosteróides e desempenha efeitos biológicos em mais de 40 tecidos humanos. Diversos estudos têm demonstrado que a deficiência da vitamina D está relacionado com o desenvolvimento e na progressão de diversas condições patológicas. Como exemplos podem ser citados a osteoporose, a doença renal crônica, a hipertensão, a Doença de Chron, o hiperparatireodismo secundário, a depressão, a doença de Alzheimer, dentre outras (AZEVEDO et al., 2016; BARBÁCHANO et al., 2017; SARAIVA et al., 2007; SILVA et al., 2018).

Sob o aspecto epidemiológico, é notável que as concentrações séricas de vitamina D₃ e dos respectivos metabólitos variam de acordo com alguns fatores, como idade, cor da pele e hábitos culturais. Aspectos geográficos também influenciam diretamente na absorção de vitamina D₃. A latitude é um exemplo, por estar relacionada à incidência dos raios UV. Ainda, há uma variação sazonal das concentrações séricas de vitamina D₃ nas populações de acordo com as diferentes estações do ano, sendo o verão a estação em que costumam atingir o pico (EL-FAKHRI et al., 2014; SANTOS JUNIOR et al., 2011). Na natureza, a vitamina D está disponível em duas principais formas: vitamina D₂ – presente principalmente em alguns tipos de cogumelos – e vitamina D₃, presente principalmente na carne de peixes gordos. Entretanto, a alimentação representa uma porcentagem relativamente pequena da quantidade de vitamina D ideal a ser ingerida pelas populações, sendo a exposição solar uma fonte muito mais expressiva (BOREL; CAILLAUD; CANO, 2015). As formas da vitamina – D₂ e D₃ – apresentam algumas diferenças estruturais entre si, que interferem principalmente na biodisponibilidade e conseqüentemente nas ações biológicas de cada uma (BIKLE, 2014; TRANG et al., 1998). Este fato é justificado principalmente pelo tempo de meia vida dos principais metabólitos das vitaminas (D₂ e D₃), destacando-se que o 25(OH) D₃, quantitativamente o principal metabólito da vitamina D₃ tem um tempo de meia vida muito superior ao 25(OH) D₂, principal metabólito da vitamina D₂ (ARMAS; HOLLIS; HEANEY, 2004).

A vitamina D₃ é também sintetizada endogenamente, e esta é a principal fonte de obtenção (BOREL; CAILLAUD; CANO, 2015). Na epiderme humana, o precursor 7-deidrocolesterol, ao ser exposto a luz solar, inicia o processo de síntese da

vitamina D₃ (EL-FAKHRI et al., 2014; KJALARSDOTTIR et al., 2019). Porém, isoladamente, a vitamina D₃ é biologicamente inerte, sendo necessárias algumas hidroxilações até se tornar ativa (EL-FAKHRI et al., 2014). A primeira hidroxilação ocorre no fígado, onde a vitamina D₃ é convertida em 25-hidroxivitamina D₃ (25(OH) D₃), forma circulante da vitamina D no organismo. Este metabólito é quantificado para avaliar a concentração sérica de vitamina D dos pacientes. Após este processo, a 25(OH) D₃ é acoplada a proteína ligadora de vitamina D (DBP) e é direcionada até os rins, órgão em que ocorre a segunda etapa de hidroxilação, que resulta na síntese da 1 α ,25-diidroxivitamina D₃ (1,25-D₃), o metabólito mais ativo da vitamina D₃ (CHRISTAKOS et al., 2016; EL-FAKHRI et al., 2014). Já a etapa de excreção da 1,25-D₃ é feita principalmente pelo fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF23) e pelas enzimas 23-hidroxilase e 24-hidroxilase (CARPENTER et al., 2017).

Os tecidos-alvo da 1,25-D₃ são determinados principalmente pela presença do gene que expressa o receptor de vitamina D e pela expressão do gene *CYP27B1* em um tecido (BARBÁCHANO et al., 2017; EL-FAKHRI et al., 2014). As ações da 1,25-D₃ são divididas basicamente em dois grandes grupos: ações genômicas – que são dependentes da ativação de genes, e ações não genômicas – que acontecem de forma extremamente rápida e, em um primeiro momento, independem da ativação de genes (BIKLE, 2014). Alguns dos papéis biológicos da 1,25-D₃ serão discorridos no decorrer deste trabalho.

Importantes efeitos da 1,25-D₃ são observados no intestino, mais especificamente relacionados à absorção de cálcio (BARBÁCHANO et al., 2017), que ocorre principalmente via difusão facilitada, um processo que pode ser via ativação genômica (CHRISTAKOS et al., 2016). Estima-se que quando as concentrações séricas de 25(OH) D₃ estão insuficientes, somente de 10 a 15% do total de cálcio obtido pela dieta é absorvido. Nesse mesmo cenário, a absorção de fósforo também se mostra reduzida em até 40% (LICHTENSTEIN et al., 2013). Também já foi descrito efeito protetor da 1,25-D₃ em relação ao câncer de intestino e a doença de Chron (BARBÁCHANO et al., 2017).

Por estar diretamente relacionada ao metabolismo do cálcio, a 1,25-D₃ tem importante papel na sustentação do esqueleto, visto que este mineral tem como principal função de conferir dureza aos ossos. Logo, pode-se dizer que a 1,25-D₃ desempenha importante papel na prevenção de condições como osteopenia, osteoporose e raquitismo, por exemplo (CHRISTAKOS et al., 2016).

Já no epitélio renal, a 1,25-D₃ exibe papel discreto na absorção do cálcio (CHRISTAKOS et al., 2016), sendo mais evidente a relação que possui com a prevenção e tratamento de patologias renais. Diversos estudos já demonstraram que a suplementação de 1,25-D₃ em portadores de doença renal crônica retarda a progressão desta condição patológica e melhora a sobrevida dos pacientes (DINIZ et al., 2012; PARIKH et al., 2015; SHOJI et al., 2004; SILVA et al., 2018; TENG et al., 2005), além de também prevenir o surgimento e retardar a progressão de carcinoma das células renais (KARAMI et al., 2010; LI et al., 2019; WU; YANG; YUAN, 2021).

A hipótese de que a 1,25-D₃ também está relacionada à saúde cardiovascular foi proposta quando se notou que países mais próximos à linha do Equador apresentaram taxas menores de mortes por doença isquêmica do coração (EL-FAKHRI et al., 2014). Nesse contexto, a 1,25-D₃ foi descrita como influente nas principais células do tecido cardiovascular, como célula muscular lisa vascular, células endoteliais e cardiomiócitos. Os principais efeitos da manutenção das concentrações séricas adequadas de 1,25-D₃ neste sistema são: diminuição do risco de hipertensão, trombose, aneurisma, arritmias e hipertrofia cardíaca (AZEVEDO et al., 2016; EL-FAKHRI et al., 2014; JABLONSKI et al., 2011; KIM; NORRIS; ARTAZA, 2016; MILL; GEORGE, 2012; NORMAN; POWELL, 2014; WU-WONG et al., 2006). Ainda, a literatura aponta uma relação inversamente proporcional entre as concentrações séricas de 25(OH) D₃ e a função endotelial vascular em adultos entre 50 e 79 anos. Ressalta-se que o funcionamento inadequado da função endotelial é um importante fator para o desenvolvimento de aterosclerose (JABLONSKI et al., 2011).

A 1,25-D₃ também tem impacto no sistema imunológico. Os linfócitos T ativos, assim como os macrófagos, expressam o receptor da vitamina D (VDR) (CHRISTAKOS et al., 2016; CHUN et al., 2014). Além disso, os macrófagos e as células dendríticas expressam o gene *CYP27B1* (CHUN et al., 2014), que por sua vez expressa a enzima 1 α -hidroxilase, importante sintetizadora da 1,25-D₃ (ZANATTA et al., 2011). Em suma, a 1,25-D₃ tem capacidade de regular parcialmente o quadro inflamatório do organismo, o que a torna uma possível adjuvante no tratamento e prevenção de doenças autoimunes, por exemplo (CHRISTAKOS et al., 2016).

A deficiência de 25(OH) D₃ ainda se revela cada vez mais relacionada ao surgimento de patologias do sistema nervoso central, como a depressão e a doença de Alzheimer (ROLL et al., 2021; LANDEL et al., 2016; LIN et al., 2021). Condições

neuro psicofisiológicas como estresse, qualidade do sono, estado emocional e ansiedade estão associadas, dentre outros fatores, a concentrações séricas inadequadas de 25(OH) D₃. Destaca-se que estas condições são possíveis antecessoras de patologias neurais (SILVA et al., 2021).

Ainda que indispensável para o funcionamento adequado do organismo, estima-se que, mundialmente, cerca de 1 bilhão de pessoas tenham deficiência de vitamina D₃ (SANTOS JUNIOR et al., 2011). O metabólito ativo responsável pelas ações da vitamina D₃ (1,25-D₃), agrega receptores e enzimas capazes de induzir sua síntese no intestino, rins, tecido ósseo, sistema imunológico e em diversos outros tecidos (CHRISTAKOS et al., 2016). Além disso, a 1,25-D₃ também está relacionada com a prevenção de doenças autoimunes (CHUN et al., 2014) e doenças crônicas, podendo inclusive desempenhar papel terapêutico (CHRISTAKOS et al., 2016). Cada vez mais, evidências apontam para a possibilidade da 1,25-D₃ ter efeito protetor para alguns tipos de câncer (BARBÁCHANO et al., 2017), o que aponta ainda mais a relevância deste hormônio.

Uma revisão acerca da fisiologia da vitamina D₃ se faz necessária, principalmente em língua portuguesa considerando que a maioria das publicações disponíveis se encontram em outros idiomas, principalmente em inglês, o que pode ser uma barreira para a popularização da informação no Brasil.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Compilar as principais informações disponíveis atualmente na literatura acerca da importância da vitamina D₃ e do principal metabólito (1,25-D₃), na promoção da saúde e visando facilitar a disseminação da informação acerca dos efeitos biológicos desta vitamina.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Pontuar as principais interferências sociais e geográficas epidemiológicas da hipovitaminose D;
- Discorrer sobre o metabolismo da vitamina D até ser convertida na forma ativa 1,25-D₃;
- Condensar as principais informações presentes atualmente na literatura acerca das funções da 1,25-D₃ em diferentes órgãos e tecidos;
- Apontar os principais sintomas e consequências da intoxicação por 25(OH) D₃;
- Elucidar de que maneira ocorre a excreção da 25(OH)₂ D₃;
- Demonstrar a necessidade de se manter concentrações séricas adequadas de 25(OH) D₃.

3. METODOLOGIA

A pesquisa aqui desenvolvida se caracteriza como uma revisão bibliográfica do tipo integrativa e descritiva. Neste tipo de trabalho, são revisados estudos experimentais e não-experimentais, artigos científicos, capítulos de livros, informações provenientes de órgãos sanitários e de saúde e referências dos artigos selecionados, além de outras revisões da literatura. Isso é feito com intuito de ampliar o leque das fontes de informação a respeito do tema, permitindo que o trabalho seja construído de maneira mais fluida, visto que as diferentes fontes utilizadas podem trazer diferentes pontos de vista e constatações acerca do que for abordado (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

A pesquisa bibliográfica reúne as principais informações acerca da vitamina D₃. Isto engloba síntese endógena, consumo e metabolismo da vitamina D₃. Contudo, a temática principal do trabalho se concentra na relação desta vitamina com variadas funções biológicas e importância em determinados órgãos, sistemas e tecidos. O foco da revisão está nos papéis que a 1,25-D₃ desempenha no intestino, ossos, rins, sistema imunológico, sistema cardiovascular e sistema nervoso central. Ainda, são mencionados alguns outros locais do organismo que possuem os receptores de vitamina D e/ou o gene *CYP27B1*, desde que existam dados científicos suficientes para fundamentar a hipótese de que a 1,25-D₃ possui efeitos biológicos relevantes na promoção da saúde. Ainda, são abordadas informações acerca de como a presença do VDR e do gene *CYP27B1* podem tanto prevenir quanto serem adjuvantes no tratamento de algumas doenças e condições clínicas conhecidas.

Os artigos aqui utilizados são provenientes de pesquisas em bases de dados como SciELO, Pubmed e Lilacs. Não houve estabelecimento de períodos específicos e limites no que diz respeito às datas de publicação dos artigos. Como palavras-chave, utilizou-se: *Vitamina D, Intestino, Rim, Coração, Osso, Sistema Imunológico, Sistema Nervoso Central, Cálcio e Depressão*, tanto em inglês quanto em português. Como descritores, foram utilizados: Mecanismo de Ação, Epidemiologia, Metabolismo, Receptores, Função e Influência, também em português e em inglês.

Quanto ao critério de inclusão para a seleção dos artigos, se optou por aqueles que estavam publicados em língua portuguesa, inglesa ou espanhola, desde que, agregassem à construção do trabalho. Como critério de exclusão, se eliminou os artigos que não estavam disponíveis em formato de texto completo.

Estruturas químicas e imagens relevantes para o trabalho foram confeccionados pela autora com base nos dados apresentados nos artigos selecionados. Para a construção destas imagens, foram utilizados os programas Canva®, ACD/ChemSketch® e BioRender®.

4. DESENVOLVIMENTO

4.1 Aspectos gerais da vitamina D₃

O sistema endocrinológico da vitamina D₃, também conhecida como colecalciferol, compreende um grupo de moléculas secosteróides e possui conhecidos efeitos biológicos significativos em pelo menos 40 tecidos humanos. Sob essa denominação ampla se abrange tanto o metabólito ativo (1 α ,25-diidroxitamina D₃ ou calcitriol) como seus precursores (entre eles a vitamina D₃ ou colecalciferol, vitamina D₂ ou ergosterol e a 25-hidroxitamina D ou calcidiol) e os produtos de degradação, os quais ainda podem desempenhar alguma atividade metabólica. A deficiência da vitamina D está diretamente relacionada com algumas doenças graves, dentre elas a osteoporose, a hipertensão, o hiperparatireoidismo secundário, a Doença de Chron, entre outras (SARAIVA et al., 2007).

Outra condição clínica que também exerce influência na concentração sérica de vitamina D da população é a obesidade. Em indivíduos obesos, tanto adultos quanto crianças, não raramente são observadas concentrações de vitamina D inadequadas. Essa insuficiência ocorre por depósito de vitamina D no tecido adiposo, evidenciando a característica predominantemente lipofílica da vitamina D (BOREL; CAILLAUD; CANO, 2015; FIAMENGHI; MELLO, 2021).

Do ponto de vista epidemiológico, percebe-se que as concentrações de vitamina D variam de acordo com alguns fatores como faixa etária, hábitos culturais de exposição ao sol, uso de protetor solar e de vestimentas que cobrem mais partes do corpo. Curiosamente, a cor da pele também interfere nas concentrações séricas de vitamina D (SANTOS JUNIOR et al., 2011). A melanina parece atuar como barreira para os raios UV-B e, portanto, indivíduos negros necessitam maior tempo de exposição ao sol para adequada síntese de vitamina D₃ (EL-FAKHRI et al., 2014). Ademais, a latitude de cada país é um fator geográfico diretamente relacionado à incidência dos raios UV, cuja relevância para a produção de vitamina D₃ será abordada mais adiante. Além disso, há uma variação sazonal das concentrações de colecalciferol sérico na população, em decorrência das mudanças solares de acordo com as estações do ano (SANTOS JUNIOR et al., 2011).

4.2 Principais diferenças entre a vitamina D₂ e a vitamina D₃

A vitamina D₂ (ergosterol) está presente principalmente em cogumelos selvagens e apresenta algumas diferenças estruturais e biológicas em relação a vitamina D₃ (BOREL; CAILLAUD; CANO, 2015). As diferenças estruturais consistem basicamente em uma dupla ligação entre os carbonos 22 e 23 e em um grupo metila no carbono 24, presentes na estrutura da vitamina D₂ e ausentes na estrutura da D₃ (BIKLE, 2014), conforme representado na figura 1.

Figura 1 – estruturas químicas das vitaminas D₂ e D₃

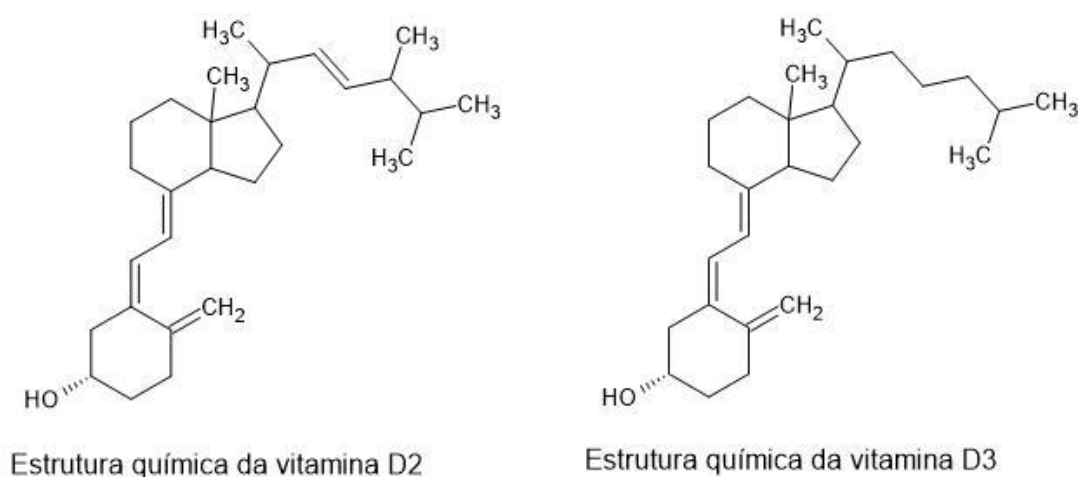


Ilustração das estruturas químicas das vitaminas D₂ e D₃. Observa-se que na estrutura da vitamina D₂ há uma dupla ligação entre os carbonos 22 e 23 e a presença de um grupo metila no carbono 24 (BIKLE, 2014).

Fonte: a autora.

As diferenças biológicas das duas formas da vitamina já são reportadas há mais de 20 anos. Em 1998, um grupo de pesquisadores reportou uma diferença interessante das concentrações séricas de 25(OH)D após administração oral de 4000 UI de vitamina D₂ e D₃ em diferentes amostras humanas. Surpreendentemente, o grupo que recebeu vitamina D₃, a concentração sérica de 25(OH)D chegou a ser cerca de 70% maior em relação ao grupo que recebeu vitamina D₂ durante um período de 14 dias (TRANG et al., 1998).

Já em 2004, um experimento realizado por Armas, Hollis e Heaney consistiu na administração de doses orais únicas e individuais de 50.000 UI de vitamina D₂ e vitamina D₃ em dois grupos de 10 voluntários homens saudáveis. Esses voluntários não recebiam mais de 10 horas de exposição solar semanalmente e não faziam uso

de suplementos vitamínicos, entre outros critérios que minimizaram o contato com alguma outra fonte de vitamina D. As concentrações séricas de 25(OH) D foram mensuradas durante 28 dias em ambos os grupos. Inicialmente, as concentrações séricas de 25(OH) D ficaram similares entre as amostras. Todavia, a partir do 3º dia, a concentração sérica de 25(OH) D no grupo vitamina D₂ passou a diminuir, até que no 14º dia estava similar ao do grupo controle – que não recebeu suplementação. Em contraste, no grupo vitamina D₃ houve aumento da concentração sérica de 25(OH) D até o 14º dia. No 28º dia, a concentração sérica de 25(OH) D do grupo vitamina D₃ era praticamente o quíntuplo do grupo vitamina D₂. Estes resultados corroboram com o estudo de 1998 e reafirmam a hipótese de que a vitamina D tem superior biodisponibilidade na forma D₃ (ARMAS; HOLLIS; HEANEY, 2004).

As diferenças de biodisponibilidade apontadas estão relacionadas à fatores referentes aos produtos dos metabolismos das vitaminas D₂ e D₃. O metabólito da vitamina D₃ – 25(OH) D₃ – tem maior afinidade com a proteína DBP em comparação com a afinidade do metabólito da vitamina D₂ – 25(OH) D₂. Esta afinidade com a DBP influencia diretamente tempos de meia vida e depuração plasmática (*clearance*) dos metabólitos, neste caso conferindo a 25(OH) D₃ um tempo de vida maior (ARMAS; HOLLIS; HEANEY, 2004; BIKLE, 2014; TRANG et al., 1998).

4.3 Metabolismo da vitamina D₃

A vitamina D₃ pode ser tanto ingerida pela dieta (por meio de alimentos lácteos fortificados, óleos de peixe e suplementos vitamínicos) (EL-FAKHRI et al., 2014) quanto sintetizada pelo próprio organismo. O precursor 7-deidrocolesterol (7-DHC, metabólito do colesterol), presente na epiderme humana, quando exposto aos raios UV-B (280–315 nm), produz endogenamente a vitamina D₃ (KJALARSDOTTIR et al., 2019). Essa síntese endógena é a principal fonte de vitamina D₃ do organismo, sendo responsável por cerca de 80% do total da vitamina (BOREL; CAILLAUD; CANO, 2015). A síntese depende, principalmente, da intensidade e do tempo de exposição aos raios UV-B, o que vai de encontro ao fato de que a hipovitaminose D pode também estar relacionada à fatores geográficos e às estações do ano (CHRISTAKOS et al., 2016). Na Europa, por exemplo, relatou-se que durante o outono e o inverno a hipovitaminose D foi 40% mais prevalente do que quando comparada ao verão e à primavera. No Brasil, um país tropical e com alta incidência solar, a deficiência dessa

vitamina é observada principalmente em idosos. Nesse grupo, devido ao envelhecimento da pele, há maior dificuldade de síntese do 7-DHC e conseqüentemente da vitamina D₃. Outros fatores a serem considerados são de que os idosos tendem a ter menor tempo de exposição solar (especialmente os que residem em instituições de longa permanência) e consumirem dietas inadequadas. Junto a isso, pacientes idosos costumam ter suplementação e absorção gástrica insuficientes de vitamina D₃ e, não raramente, utilizam uma vasta quantidade de medicamentos, o que pode interferir no metabolismo da vitamina D₃ (SANTOS JUNIOR et al., 2011).

A fonte de vitamina D₃ pela dieta e por suplementos ainda representa uma pequena parcela do consumo total de vitamina D pela população (entre 10 e 20%). Este fato pode ser explicado, por exemplo, pela baixa fonte de vitamina D₃ disponível naturalmente em alimentos. Somente a carne de peixes gordos (por exemplo atum) e óleo de fígado de peixe (peixes em geral) são consideradas fontes relevantes de vitamina D₃. O fígado de boi e alguns alimentos industriais (como lácteos fortificados) são também fontes de vitamina D₃, todavia não possuem uma concentração da vitamina capaz de manter a concentração sérica adequada (Tabela 1) (BOREL; CAILLAUD; CANO, 2015).

Quando proveniente da dieta, o metabolismo da vitamina D₃ se inicia no estômago, quando os alimentos entram em contato com enzimas gástricas e ácidos fortes, responsáveis pela digestão de carnes gordas e gorduras em geral. A enzima pepsina desempenha um papel relevante nesta etapa de absorção, pois libera a fração de vitamina D₃ acoplada às proteínas. Já uma outra fração de vitamina D₃, aquela que não é acoplada ao óleo, é transferida para a porção gordurosa do alimento durante a digestão. O metabolismo continua no duodeno, local em que enzimas como lipases, amilases e proteases agem com objetivo de liberar a vitamina D₃ da fonte alimentar. Nesta parte do intestino, a porção da vitamina D₃ não acoplada ao óleo é transferida para as micelas e segue para ser absorvida e posteriormente transportada pela via linfática. Já a porção acoplada ao óleo é hidrolisada pelas lipases – principalmente pela lipase de éster carboxílico – e prossegue para a etapa de absorção hepática (BOREL; CAILLAUD; CANO, 2015).

Tanto quando ingerida quanto sintetizada pela epiderme, a vitamina D₃ é metabolizada e sofre algumas hidroxilações por enzimas pertencentes a família do citocromo P450 (*CYP450*) até ser convertida na forma ativa. Isso porque,

isoladamente, a vitamina D₃ é biologicamente inerte (EL-FAKHRI et al., 2014). A primeira hidroxilação (carbono C-25) acontece no fígado por meio da ação da enzima *CYP2R1*, que converte a vitamina D₃ em 25-hidroxivitamina D₃ (25(OH) D₃, também chamado de pré-hormônio), principal forma circulante e o analito/marcador a ser dosado laboratorialmente para determinar as concentrações séricas de vitamina D₃ (EL-FAKHRI et al., 2014). Os valores de referência de 25(OH) D₃ estão descritos na Tabela 1 (KOUL et al., 2011; SARAIVA et al., 2007).

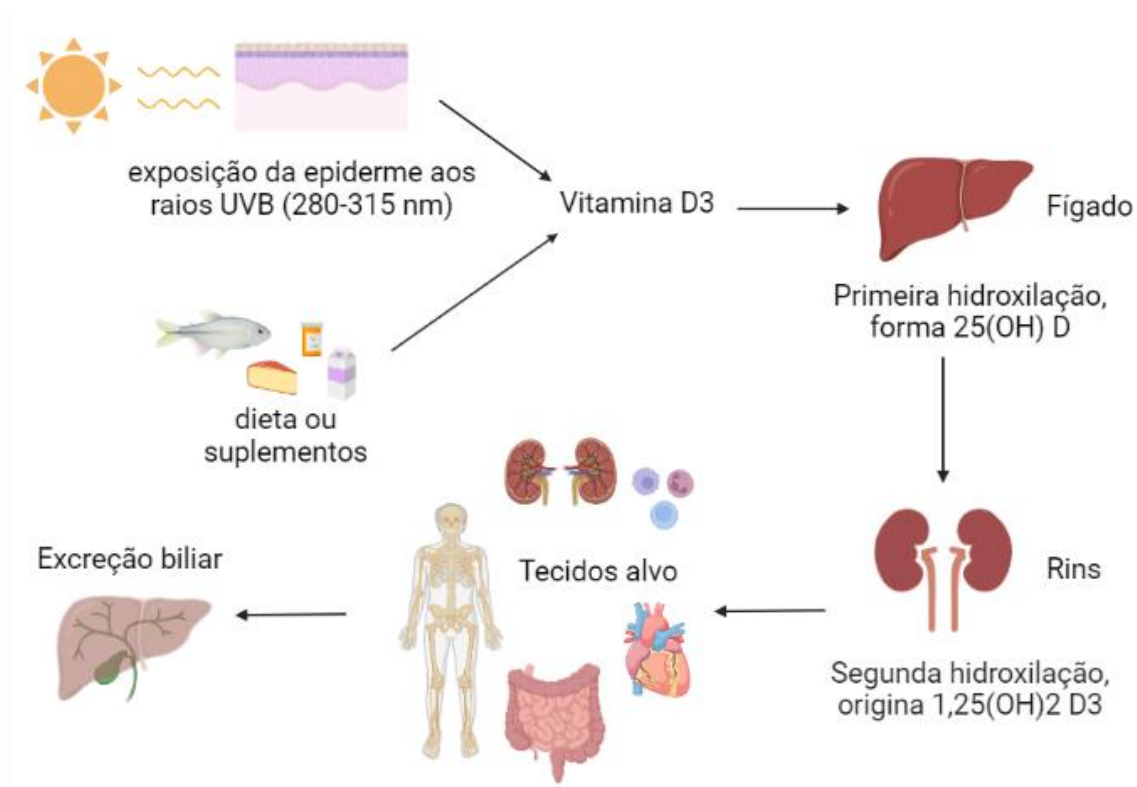
TABELA 1 – Valores de referência de 25(OH) D₃

Classificação	Concentração sérica de 25(OH) D₃
Deficiência	Abaixo de 25 nmol/L
Insuficiência	Entre 25 nmol/L e 50 nmol/L
Suficiência	Acima de 50 nmol/L
Intoxicação	Acima de 375 nmol/L

Fonte: a autora. Valores de referência extraídos do estudo publicado por Saraiva et al (2007).

Após esta primeira etapa de hidroxilação, o pré-hormônio 25(OH) D₃ é acoplado à proteína DBP e direcionado até os rins. Por meio da ação da enzima 1 α -hidroxilase (codificada pelo gene *CYP27B1*), ocorre a hidroxilação no carbono C-1 α (EL-FAKHRI et al., 2014; ZANATTA et al., 2011). Esta segunda etapa resulta na formação de 1 α ,25-diidroxivitamina D₃ (1,25-D₃) ou calcitriol, metabólito mais ativo da vitamina D₃ e o principal responsável por exercer funções biológicas no organismo (CHRISTAKOS et al., 2016). O metabolismo da vitamina D está ilustrado na Figura 2.

Figura 2 – Ilustração do metabolismo da vitamina D e alguns tecidos alvo



A vitamina D₃ ingerida pela dieta ou sintetizada endogenamente passa por uma hidroxilação no fígado e outra nos rins para chegar na forma mais ativa, a 1,25-D₃. A 1,25-D₃ desempenha importantes funções em órgãos como intestino, rins e coração, além de impactar na saúde dos ossos e demais tecidos. A degradação da 1,25-D₃ e de outros produtos do metabolismo da vitamina D₃ é feita principalmente pelas enzimas 23-hidroxilase e 24-hidroxilase (regulada pelo FGF23) e tem excreção pela via biliar (BIKLE, 2014; CARPENTER et al., 2017; JEON; SHIN, 2018).

Fonte: a autora

Outra enzima do complexo *CYP450* atuante no metabolismo da vitamina D é a 24-hidroxilase, cuja ação é regulada pelo FGF23. As enzimas 23-hidroxilase e 24-hidroxilase, que participam da etapa de excreção da vitamina D₃, são expressas pelo gene *CYP24A1* (CARPENTER et al., 2017).

A via da 24-hidroxilase tem como substratos a 1,25-D₃ e a 25(OH) D₃ e como produto de degradação o ácido calcitroico biologicamente inativo, que é excretado pela via biliar (JEON; SHIN, 2018). Já sob ação da 23-hidroxilase, o produto gerado é a 1,25(OH)₂ D₃-26,23 lactona, cuja via de excreção ainda não é conhecida. O gene *CYP24A1* tem papel crucial consiste em evitar o acúmulo e conseqüentemente toxicidade induzida por altas concentrações de 1,25-D₃. A expressão do gene *CYP24A1* nos tecidos é regulada principalmente pela concentração de 1,25-D₃

(BIKLE, 2014) e pelo FGF23. O FGF23 tem capacidade de aumentar a expressão do gene *CYP24A1* e diminuir a expressão do gene *CYP27B1*, de maneira a diminuir a concentração sérica de 25(OH) D₃ (CARPENTER et al., 2017).

4.4 Vias de ação da 1,25(OH)₂ vitamina D₃

Os alvos da 1,25-D₃ são determinados principalmente por dois fatores: expressão do gene *CYP27B1* em um tecido (EL-FAKHRI et al., 2014), que codifica a enzima 1 α -hidroxilase responsável pela síntese do calcitriol (ZANATTA et al., 2011) e principalmente pela presença do gene que expressa o VDR, que é responsável pela interação com a 1,25-D₃ nas células de diferentes tecidos. É importante destacar que a maioria dos efeitos biológicos conhecidos da 1,25-D₃ são mediados pelo VDR. Além disso, a expressão do receptor VDR é diretamente proporcional aos efeitos que a 1,25-D₃ desempenha em determinado local do organismo (BARBÁCHANO et al., 2017).

A ativação do VDR induzida pela interação com a 1,25-D₃ causa uma rápida ligação deste receptor com as áreas regulatórias dos genes alvo. Nesses genes alvo, há a formação de grandes complexos de proteínas com funções relacionadas a mudanças na transcrição de genes. Como resultado, há a expressão de redes de genes alvo, cujos objetivos são fundidos para resultarem em ações biológicas específicas. Essas respostas biológicas são variadas e singulares de cada tecido, podendo ser extremamente complexas e sistêmicas, por exemplo o controle do metabolismo de minerais, ou localizadas – como o controle do crescimento, da diferenciação e da atividade funcional de diferentes tipos celulares (PIKE; MEYER, 2010).

Os papéis desempenhados pela 1,25-D₃ podem ser divididos em dois grandes grupos: genômicos e não genômicos. As ações dependentes do intermédio dos receptores VDR são chamados de genômicas e as ações independentes dos receptores VDR não genômicas. As ações não genômicas recebem esta nomeação pois acontecem de forma muito rápida, a ponto de não envolverem a ativação de genes (BIKLE, 2014).

O primeiro passo das ações genômicas da vitamina D₃ consiste no reconhecimento de uma sequência específica do DNA ou um elemento-resposta da vitamina D (VDRE) pelo receptor VDR dos tecidos. O VDRE é constituído por dois meios-locais de nucleotídeos hexaméricos separados por três pares de base, que

formam heterodímeros com o VDR juntamente a diversos receptores esteroides – por exemplo os receptores da triiodotironina (T_3). O heterodímero formado é acoplado ao VDRE na região promotora dos genes alvo, em que tem capacidade de recrutar moléculas co-reguladoras (que podem ter efeito ativador ou inibidor na transcrição de genes) e fatores de transcrição. Esse evento confere à vitamina D_3 participação no sistema endocrinológico, que acarreta consequências para variados tecidos humanos (BOVER et al., 2015; PIKE; MEYER, 2010).

4.4.1 A $1,25(OH)_2$ vitamina D_3 atuando no intestino

Um órgão alvo conhecido no qual a $1,25-D_3$ atua é o intestino. Nele, ainda que o receptor VDR seja altamente expresso (CHRISTAKOS et al., 2016) – conferindo papel genômico – se observam também ações não genômicas (NORMAN et al., 1993). Contudo, ambos os mecanismos estão relacionados principalmente com a absorção do cálcio e do fósforo (BARBÁCHANO et al., 2017), importantes minerais para o desenvolvimento saudável do corpo humano (CHRISTAKOS et al., 2020). Em 1999, Amling et al já haviam demonstrado em um experimento realizado com ratos que animais VDR *null* (sem receptores VDR), desenvolvem hipocalcemia (AMLING et al., 1999), levantando o debate acerca de uma possível relação entre a vitamina D e a homeostase do cálcio. Atualmente, esta temática ainda é estudada, tendo-se descoberto que, no epitélio intestinal, a absorção de cálcio ocorre de duas principais formas, ambas relacionadas à $1,25-D_3$. Uma delas é a difusão facilitada, que envolve uma ativação genômica (CHRISTAKOS et al., 2016; FERNÁNDEZ-CODINA; POPE, 2021), enquanto a outra é chamada *transcaltaquia*. A *transcaltaquia* consiste no influxo extremamente rápido do cálcio por via não genômica, e ocorre de segundos a minutos (NORMAN et al., 1993).

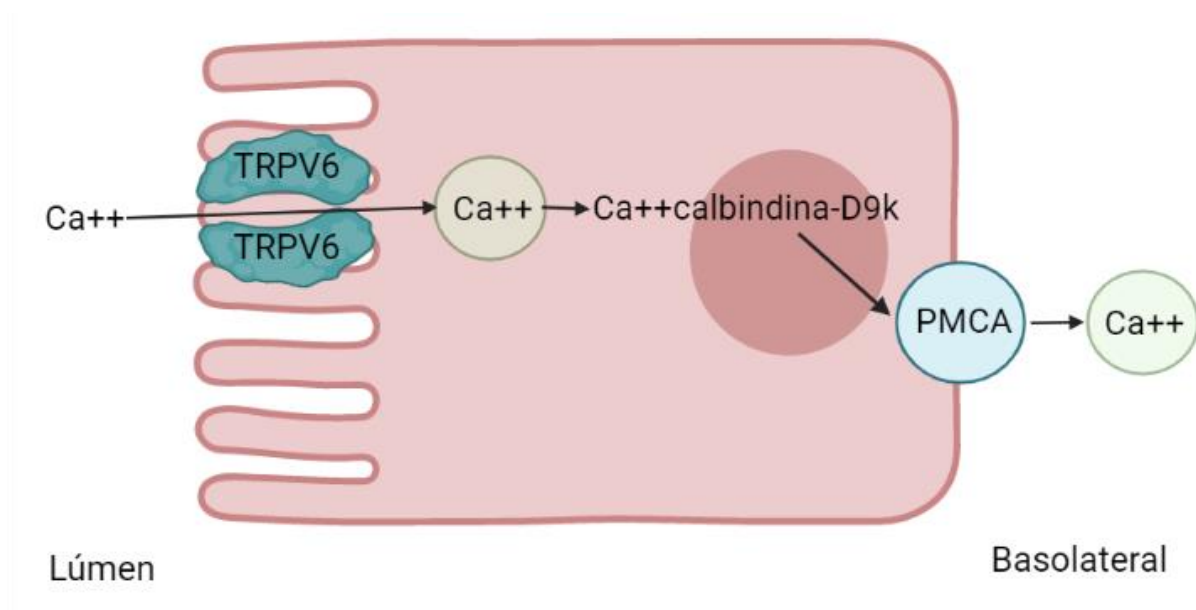
Apesar da claudina-2, claudina-12, aquaporina-8 e demais proteínas estarem envolvidas (BARBÁCHANO et al., 2017), duas peças chave no processo de absorção intestinal do cálcio via difusão facilitada são a proteína calbindina-D9k e o potencial transitório do receptor catiônico (TRPV6), um canal de cálcio localizado na superfície luminal dos enterócitos. Nesta via, o cálcio (na versão ionizada) primeiramente é inserido na célula do epitélio do intestino através de um gradiente de concentração, por meio do canal TRPV6. Em seguida, o mineral se acopla a calbindina-D9k, momento em que há translocação do cálcio citosólico em torno da membrana

basolateral, com objetivo de transportar o cálcio através da célula. O terceiro passo consiste na extrusão ativa do cálcio do enterócito para o sistema circulatório, por ação da bomba Ca^{2+} ATPase da membrana plasmática (PMCA) (CHRISTAKOS et al., 2016, 2020; HUYBERS et al., 2007; KHAZAI; JUDD; TANGPRICHA, 2008). O mecanismo de absorção intestinal do cálcio está demonstrado na figura 3.

Esse mecanismo de ação é observado principalmente no intestino delgado, na parte do duodeno e do jejuno e é altamente regulado pelas concentrações séricas de 25(OH) D_3 e 1,25- D_3 (BARBÁCHANO et al., 2017). Inclusive, as células duodenais são capazes de sintetizar localmente a 1,25- D_3 a partir da 25(OH) D_3 por expressão da enzima 1 α -hidroxilase, potencializando então a expressão de TRPV6 (WONGDEE; CHAROENPHANDHU, 2015).

Embora muito relatados, os mecanismos que envolvem a relação da 1,25- D_3 com a absorção do cálcio no intestino ainda não estão bem definidos. Recentemente, foi descoberto que o gene *ATP2B1*, responsável por codificar a bomba Ca^{2+} -ATPase da membrana plasmática intestinal – chamada PMCA, tem regulação relacionada ao VDR e à 1,25- D_3 . A diminuição da concentração do gene *ATP2B1* no intestino foi relatada como consequência da diminuição da concentração sérica de 1,25- D_3 , resultando em menor absorção intestinal de cálcio e diminuição da densidade mineral óssea (CHRISTAKOS et al., 2020). Ainda, a transcrição do gene que codifica o TRPV6 é regulada pela 1,25- D_3 , o que reforça a relação do metabólito com a homeostase do cálcio (KHAMMISSA et al., 2018).

Figura 3 – Absorção intestinal de cálcio



A absorção de cálcio intestinal é feita pelo intermédio da TRPV6, um canal catiônico de potencial receptor transitório. O Ca^{++} é então acoplado a calbindina-D9k e extrusado ativamente via bomba PMCA para a membrana basolateral (BARBÁCHANO et al., 2017; CHRISTAKOS et al., 2020).

Fonte: a autora

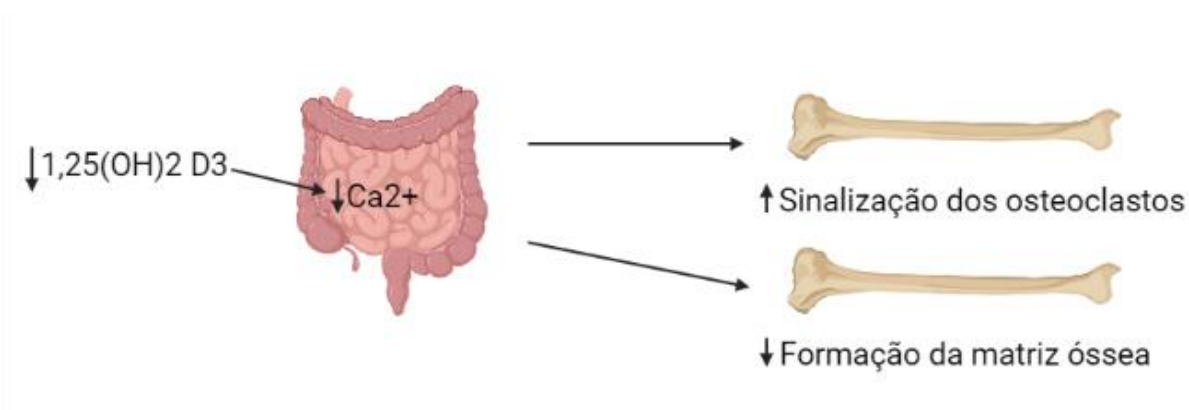
Já o mecanismo de absorção de cálcio por via não-genômica regulado pela 1,25- D_3 não está completamente elucidado, apesar de se apontar o envolvimento com a proteína do receptor de membrana plasmática 1,25- D_3 -MARSS (ligação a esteróides de resposta rápida associada à membrana), que, como o próprio nome sugere, é responsável pela ligação a esteróides de resposta rápida associada à membrana (WONGDEE; CHAROENPHANDHU, 2015).

No epitélio intestinal, a 1,25- D_3 também desempenha papel de proteção em relação a algumas patologias, como o câncer de intestino, por meio da proteção contra lesões promovidas pelo fator de necrose tumoral α (TNF- α). A 1,25- D_3 também atua como adjuvante terapêutica no tratamento da Doença de Chron (BARBÁCHANO et al., 2017). Essa condição clínica é caracterizada por uma inflamação intensa e crônica no trato digestivo e, nesse sentido, a 1,25- D_3 é capaz de bloquear a cascata de citocinas pró-inflamatórias e inflamatórias intestinais. Desta forma, a 1,25- D_3 age diminuindo a inflamação, um dos principais objetivos das terapias usadas atualmente no tratamento da Doença de Chron (PETAGNA et al., 2020).

4.4.2 A 1,25(OH) $_2$ vitamina D_3 e a saúde óssea

Um estudo retrospectivo e descritivo realizado na cidade de Popayán (Colômbia) avaliou 300 pacientes – entre homens e mulheres – com osteopenia e osteoporose. Mais de 70% dos pacientes avaliados possuía deficiência de 25(OH) D₃, o que demonstra que o tecido ósseo é um alvo importante da 1,25-D₃ (GARCÍA-GIRALDO et al., 2021).

Sabe-se que, juntos, o cálcio e o fósforo formam cristais de hidroxiapatita, responsáveis por mineralizar e fortalecer os ossos (KHAZAI; JUDD; TANGPRICHA, 2008). Considerando que os ossos estão em constante remodelação e tanto o cálcio quanto o fósforo são importantes componentes da matriz óssea, é nítido que a manutenção de concentrações séricas adequadas destes minerais é fundamental para a manutenção da saúde óssea (CHRISTAKOS et al., 2016). Nesse contexto, a 1,25-D₃ destaca sua importância, visto que, como já mencionado para o intestino, este metabólito exibe forte ligação com o metabolismo do cálcio e do fósforo. De fato, quando a ingestão de cálcio pela dieta é insuficiente para a manutenção da homeostase, há um desequilíbrio na concentração sérica deste mineral – chamado de balanço negativo do cálcio. Como consequência disso, a sinalização dos osteoblastos induzida pelo receptor VDR induz a inibição da formação da matriz óssea, de forma a manter o cálcio no soro, por meio da regulação da transcrição de genes que promovem a mineralização (BARBÁCHANO et al., 2017; LIEBEN et al., 2012). Em relação a este balanço negativo, há uma estimulação da ação dos osteoclastos induzida pela 25(OH) D₃ e pelo paratormônio (PTH) que tem como objetivo estimular os osteoclastos a realizarem o processo de reabsorção óssea, liberando cálcio ionizado (Ca⁺⁺) para a corrente sanguínea, visando reestabelecer a homeostase (GINANI; BARBOZA, 2011). Todavia, o fenômeno da reabsorção óssea pode causar enfraquecimento ósseo, que, a longo prazo, caracteriza um importante fator para o surgimento de osteoporose e osteomalacia em adultos e idosos e raquitismo em crianças. Logo, a 1,25-D₃ também pode ser considerada como protetora para o surgimento dessas condições clínicas (CHRISTAKOS et al., 2016). Já em relação ao fósforo, pode-se dizer que, quando a concentração sérica de 25(OH) D₃ está inadequada, a absorção do mineral chega a, no máximo, 60% do total que é consumido (LICHTENSTEIN et al., 2013). A ilustração dos efeitos causados pela deficiência de 1,25-D₃ no intestino e nos ossos estão representados na Figura 4.

Figura 4 – relação da 1,25-D₃ com o intestino e osso

A função mais conhecida da 1,25-D₃ no corpo humano está relacionada à absorção de cálcio, principalmente no intestino (CHRISTAKOS et al., 2016). Todavia, quando a concentração sérica de 25(OH) D₃ se encontra abaixo do valor de referência – havendo por consequência deficiência de 1,25-D₃ – a absorção de cálcio é afetada. Este fator acarreta um mecanismo compensatório via aumento da atividade dos osteoclastos e inibição da formação da matriz óssea pelos osteoblastos, buscando reestabelecer a homeostase do cálcio (KHAMMISSA et al., 2018). Todavia, a longo prazo, esse mecanismo traz prejuízos, como por exemplo a osteoporose (CHRISTAKOS et al., 2016).

Fonte: a autora.

A suplementação de vitamina D também está associada a um menor número de quedas e de fraturas ósseas, fato que é bastante interessante principalmente para idosos. Seja por complicações pós-cirúrgicas ou por complicações da própria lesão, a mortalidade em idosos tem tendência a aumentar consideravelmente após fratura de quadril, por exemplo. Por outro lado, a concentração sérica adequada de 25(OH) D₃ promove melhor densidade mineral óssea, menor taxa de quedas e melhor consolidação óssea pós-fratura (GARCÍA-GIRALDO et al., 2021). No Chile, já se constatou que, em 80% dos casos de fratura de quadril em idosos, há insuficiência de 25(OH) D₃ (SCHWEITZER et al., 2016).

4.4.3 A 1,25(OH)₂ vitamina D₃ e o hiperparatireoidismo secundário

Publicações recentes sugerem que, devido à influência da 1,25-D₃ na regulação da síntese e secreção do PTH, a deficiência de 1,25-D₃ está relacionada com o desenvolvimento de hiperparatireoidismo secundário – uma condição em que a concentração de PTH se encontra extremamente elevada. De fato, a literatura reporta uma relação inversamente proporcional entre as concentrações séricas de 25(OH) D₃ e de PTH. Pacientes idosos com concentrações de 25(OH) D₃ acima de 100 nmol/L raramente possuem altas concentrações de PTH e pacientes jovens com

concentrações de 25(OH) D₃ em torno de 80 nmol/L possuem concentrações de PTH dentro da normalidade. Este cenário também pode demonstrar que, para manutenção da homeostase do cálcio, idosos necessitam de concentrações de 25(OH) D₃ circulantes maiores do que pacientes jovens (SARAIVA et al., 2007).

Entretanto, essa relação direta entre o PTH e a 1,25-D₃ parece ocorrer de maneira mais lenta (1 a 2 dias) do que quando comparado à resposta praticamente instantânea que a diminuição do cálcio circulante gera na secreção de PTH pelas glândulas paratireoides, fato que já foi relatado em 1999 (ARIOLI; CORRÊA, 1999). O mecanismo pelo qual a relação entre o cálcio e o PTH se dá basicamente pois, quando há insuficiência de 1,25-D₃, há insuficiência de cálcio. Com a deficiência de cálcio, conseqüentemente se observa deficiência da forma circulante de cálcio, o cálcio ionizado – Ca⁺⁺. Essa insuficiência por sua vez é notada rapidamente pelas glândulas paratireoides, que possuem sensores de cálcio. Como mecanismo compensatório para restabelecer a homeostase do cálcio, essas glândulas passam a secretar uma quantidade maior de PTH, para estimular maior reabsorção de cálcio pelos rins, fato que pode resultar no hiperparatireoidismo secundário (SARAIVA et al., 2007). Em contrapartida, quando o Ca⁺⁺ se liga ao receptor de detecção de cálcio, localizado na membrana plasmática das células da paratireoide, a secreção de PTH é inibida. O aumento da secreção do PTH é capaz de aumentar a concentração de cálcio sérico por 3 principais formas: i) aumento da reabsorção renal de cálcio – que ocorre em minutos; ii) estimulação da reabsorção óssea via osteoclastos – que leva entre minutos e horas e iii) estimulação da expressão de 1 α -hidroxilase nos rins, para que haja conseqüente aumento da concentração sérica de 1,25-D₃ e uma aumentada absorção de cálcio no intestino – sendo que este mecanismo leva pelo menos 24 horas para ser iniciado a partir do momento em que o PTH é secretado (WONGDEE; CHAROENPHANDHU, 2015).

4.4.4 A 1,25(OH)₂ vitamina D₃ e os rins

Ainda que discretamente, os rins também desempenham papel na manutenção da homeostase do cálcio, participando deste processo por meio da reabsorção tubular. A reabsorção de cálcio ocorre tanto nos túbulos contorcidos proximais quanto nos túbulos contorcidos distais, sendo que neste último a regulação do processo é feita pela 1,25-D₃ e pelo PTH (CHRISTAKOS et al., 2016).

Porém, a influência da 1,25-D₃ no epitélio renal não se limita apenas à absorção de cálcio. Um estudo realizado no Brasil demonstrou que a suplementação de vitamina D em pacientes hospitalizados com doença renal crônica (DRC), que comumente apresentam deficiência de vitamina D e conseqüentemente de 1,25-D₃, resultou em um menor número de infecções secundárias (SILVA et al., 2018).

A deficiência de 1,25-D₃ também se mostra como um importante fator relacionado à progressão da DRC. Isso porque é relatado que esta condição (deficiência de 1,25-D₃) pode levar a maior incidência de lesão tubulointersticial, com formação de fibrose intersticial. De fato, estudo realizado por Silva e colaboradores em 2018 demonstrou uma tendência de pacientes com maiores concentrações séricas de 1,25-D₃ encontrarem-se em estágios menos severos da doença (SILVA et al., 2018).

Ainda, a suplementação de calcitriol durante um ano em pacientes portadores de DRC resultou em melhor controle e manutenção das concentrações adequadas de PTH dos pacientes, além de melhora de distúrbios ósseos, como osteodistrofia renal e osteíte fibrosa (PARIKH et al., 2015). Junto a isso, a administração intravenosa de 1,25-D₃ e de análogos da vitamina D (como o paricalcitol e o doxercalciferol) em pacientes portadores de DRC submetidos a hemodiálise resultou numa sobrevida estatisticamente significativa, se comparada ao grupo na mesma condição que não recebeu suplementação (TENG et al., 2005). Em concordância, o uso oral diário de alfalcidol (1 α (OH) D₃), outro análogo da vitamina D, também se mostrou eficaz na redução da mortalidade em pacientes portadores de DRC submetidos a hemodiálise. Neste caso, a diferença do número de óbitos entre os grupos tratado e controle foi observada majoritariamente pela diminuição do risco de patologias cardiovasculares, principalmente insuficiência cardíaca, sugerindo um efeito protetor para essa condição (SHOJI et al., 2004). Os possíveis mecanismos de ação da 1,25-D₃ no sistema cardiovascular serão discutidos mais adiante. As concentrações séricas de PTH, cálcio e fósforo também se mostraram mais adequadas nos pacientes que foram suplementados com 1,25-D₃ e análogos quando comparadas ao grupo controle, que não recebeu nenhum tipo de suplementação (DINIZ et al., 2012; TENG et al., 2005).

Nos rins, a 1,25-D₃ ainda tem se mostrado capaz de reduzir a chance do surgimento de carcinoma em células renais (CCR) e de câncer renal (LI et al., 2019). Uma meta-análise publicada recentemente por Wu, Yang e Yuan avaliou o risco de desenvolvimento de CCR relacionado ao consumo diário de vitamina D e indicou que

há uma relação inversamente proporcional entre o consumo da vitamina e o desenvolvimento da condição clínica, reforçando esta hipótese (WU; YANG; YUAN, 2021). O mecanismo de ação que confere a 1,25-D₃ essas características ainda não está completamente elucidado, todavia, sabe-se que a 1,25-D₃ tem capacidade de suprimir a formação de novos vasos sanguíneos tumorais, invasão tumoral e metástase (LI et al., 2019).

Além disso, em estudos *in vitro*, foi observado que a 1,25-D₃ modula a proliferação e diferenciação de algumas células do sistema imunológico, regulando a expressão de proteínas e induzindo a apoptose de células tumorais, o que diminui a progressão do CCR (KARAMI et al., 2010; WU; YANG; YUAN, 2021). A 1,25-D₃ já demonstrou ter efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios, enquanto o CCR – e outros tipos de câncer – progridem com o auxílio de vias inflamatórias, logo, essa progressão é retardada. Já um diferente mecanismo proposto envolve a interação da 25(OH) D₃ com a DBP. Isso porque no momento em que a 25(OH) D₃ é acoplada ao DBP pode haver eliminação da actina extracelular e prevenção da liberação de actina para o meio extracelular. Esse um evento se mostra relevante pois, quando no meio extracelular, a actina tende a causar dano tecidual e morte celular, o que também contribui para a progressão do CCR (WU; YANG; YUAN, 2021).

Curiosamente, nos meses de inverno, em que as concentrações séricas de 1,25-D₃ das populações tendem a estar mais baixas do que se comparadas às outras estações do ano, há um aumento da excreção urinária de cálcio, o que pode contribuir para a formação de cálculo renal (ATTALLA et al., 2018). Apesar das vias pelas quais isso ocorre ainda não estarem completamente elucidadas, sabe-se que a maioria dos cálculos renais são compostos majoritariamente por oxalato de cálcio e fosfato de cálcio. Esta composição é apontada como possível influenciadora da formação dos cálculos a partir da maior excreção de minerais induzida pela hipovitaminose D (ATTALLA et al., 2018; SILVA et al., 2010).

4.4.5 O sistema cardiovascular relacionado à 1,25(OH)₂ vitamina D₃

Os metabólitos da vitamina D – especialmente a 1,25-D₃ – participam da regulação gênica associada ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DC). Os processos na qual a 1,25-D₃ participa envolvem a proliferação e diferenciação celular, estresse oxidativo, apoptose, adesão celular, entre outros. Ademais, os

receptores VDR se mostraram presentes nos principais tipos celulares do tecido cardiovascular, como células endoteliais e cardiomiócitos. Também nestas células foi observada a expressão do gene *CYP27B1*, indicando a capacidade de síntese local de 1,25-D₃ (NORMAN; POWELL, 2014). Muitos dos mecanismos de ação propostos para explicar a relação entre a 1,25-D₃ e o sistema cardiovascular já foram elucidados e serão discutidos a seguir, pautados nos diferentes tipos celulares.

Nas células endoteliais (CE's), a 1,25-D₃ pode diminuir a síntese de espécies reativas de oxigênio (ERO's), que são importantes causas do estresse oxidativo (MILL; GEORGE, 2012; NORMAN; POWELL, 2014). A redução da síntese e consequentemente da concentração de ERO's auxilia a manutenção da pressão arterial ideal (120/80 mmHg), por meio da diminuição da contração do tecido dependente do endotélio. Com isso, observa-se redução do risco de desenvolvimento de hipertensão, que ainda é uma das mais importantes causas de morte no Brasil (NORMAN; POWELL, 2014; "V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial," 2007). Nas CE's, a 1,25-D₃ também reduz a expressão de fator nuclear kappa B (NF-κB) e de interleucina-6 (IL-6). Foi constatada inclusive uma relação inversamente proporcional entre a concentração sérica de 25(OH) D₃ e IL-6, ressaltando-se que a IL-6 é uma importante citocina pró-inflamatória. Como consequência das reduções de NF-κB e IL-6, há redução do risco de inflamação endotelial e posterior melhora da dilatação mediada por fluxo arterial, o que, por fim resulta, em um menor risco de desenvolvimento de aterosclerose (JABLONSKI et al., 2011; NORMAN; POWELL, 2014).

Já nas células musculares lisas vasculares (CMLV's), a 1,25-D₃ controla parcialmente a migração e a modulação da proliferação das proteínas quinases ativadas por mitogênio p38 (p38 MAP quinase) e de quinases 2 dependentes de ciclina (Cdk2), o que também reduz o risco de desenvolvimento de aterosclerose (NORMAN; POWELL, 2014). Nessas mesmas células – CMLV'S – também são relatadas reduções das expressões de fator tecidual (FT), inibidor do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1) e trombospondina 1 (THSP1), além do aumento da expressão de trombospondina (TM). Em conjunto, estes eventos – todos induzidos pela 1,25-D₃ – resultam na supressão da trombogenicidade e aumento da fibrinólise. Consequentemente, há redução do risco de aterosclerose e de trombose (NORMAN; POWELL, 2014; WU-WONG et al., 2006).

Ainda nas CMLV's, observa-se que a 1,25-D₃ reduz a expressão de fator de crescimento transformante- β (TGF- β), o que acarreta também na redução de fenótipo aneurismático e do risco do surgimento de aneurisma. Além disso, a 1,25-D₃ nas CMLV's pode causar a diminuição da expressão do receptor de ocitocina e o aumento da expressão do receptor de endotelina do tipo B. Em resposta, observa-se liberação endógena de óxido nítrico (ON) e manutenção fisiológica adequada do tônus vascular. Conseqüentemente, há diminuição do risco de hipertensão (NORMAN; POWELL, 2014).

Já nos cardiomiócitos, a 1,25-D₃ induz aumento das concentrações de inibidor tecidual da matriz metaloproteinase-1 (TIMP-1) e inibidor tecidual da matriz metaloproteinase-2 (TIMP-2), o que, por sua vez, induz redução das concentrações de matriz-metaloproteinase-2 (MMP-2) e matriz-metaloproteinase-9 (MMP-9). Como resposta, tem-se a inibição da remodelação cardíaca e conseqüentemente inibição do aumento da cavidade ventricular esquerda. Com isso, diminui-se o risco de hipertrofia cardíaca e de arritmias ventriculares malignas. Nos cardiomiócitos, a 1,25-D₃ também regula a expressão de miosina e a função do sarcômero, de forma a também regular a contração cardíaca, auxiliando na manutenção ideal da perfusão coronária diastólica (AZEVEDO et al., 2016; NORMAN; POWELL, 2014).

Um outro mecanismo que explica a redução do risco de hipertensão provocado pela 1,25-D₃ envolve o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). O SRAA é um importante regulador da pressão arterial, do balanço eletrolítico e do volume intravascular. Concentrações séricas insuficientes ou deficientes de 25(OH) D₃ causam aumento da secreção da enzima renina, com seguinte aumento das concentrações dos hormônios angiotensina I, angiotensina II e aldosterona. Essa estimulação do SRAA provocada pela insuficiência de 25(OH) D₃ é um importante agente da hipertensão (EL-FAKHRI et al., 2014). Os mecanismos de ação propostos para a supressão do SRAA estimulados pela 1,25-D₃ consistem no aumento da concentração do cálcio intracelular (o que diminui a ação da renina), supressão do gene promotor da renina e alteração da sensibilidade das CMLV'S (KIM; NORRIS; ARTAZA, 2016). Ainda, sabe-se que a estimulação exacerbada do SRAA também pode acarretar na hipertrofia cardíaca. Logo, a 1,25-D₃ também pode ser considerada como protetora em relação a esta condição (EL-FAKHRI et al., 2014).

O resumo das influências da 1,25-D₃ no sistema cardiovascular está ilustrado no quadro 1.

QUADRO 1 – condensação dos impactos da 1,25-D₃ no sistema cardiovascular

Tipo Celular	Efeito da 1,25-D₃	Consequência
CE's	Redução da concentração de ERO's; redução da expressão de NF-κB e IL-6.	Redução do risco do desenvolvimento de hipertensão e de aterosclerose.
CMLV's	Controle parcial da migração e da modulação da proliferação de p38 MAP quinase e de Cdk2; redução das expressões de FT, PAI-1 e THSP1; aumento da expressão de TM; redução da expressão de TGF-β; diminuição da expressão do receptor de ocitocina e o aumento da expressão do receptor de endotelina do tipo B.	Redução do risco de desenvolvimento de aterosclerose; supressão da trombogenicidade, aumento da fibrinólise e redução do risco de trombose; redução do risco de aneurisma; diminuição do risco de hipertensão.
Cardiomiócitos	Aumento das concentrações de TIMP-1 e TIMP-2, redução das concentrações de MMP-2 e MMP-9; regulação da expressão de miosina, da função do sarcômero e da contração cardíaca.	Diminuição do risco de hipertrofia cardíaca e de arritmias ventriculares malignas; manutenção da perfusão coronária diastólica ideal.
SRAA	Manutenção da secreção adequada de renina, angiotensina I, angiotensina II e aldosterona; aumento da concentração de cálcio intracelular – com consequente diminuição da secreção de renina, supressão do gene promotor da renina e alteração da sensibilidade das CMLV'S.	Diminuição do risco de hipertensão e de hipertrofia cardíaca.

Fonte: adaptado de Norman e Powell (2014).

4.4.6 O sistema imunológico e a 1,25(OH)₂ vitamina D₃

Outro alvo da 1,25-D₃ é o sistema imunológico. Os receptores VDR estão presentes em linfócitos T ativos (CHRISTAKOS et al., 2016) e em macrófagos, além disso os macrófagos e as células dendríticas contêm o gene *CYP27B1* (CHUN et al., 2014), que expressa a enzima 1α-hidroxilase, enzima sintetizadora da 1,25-D₃ (ZANATTA et al., 2011). Por via de regra, pode-se dizer a 1,25-D₃ controla parcialmente as respostas imunológicas do organismo, de modo a manter a homeostase (NORMAN; POWELL, 2014). Este controle acontece tanto no sistema

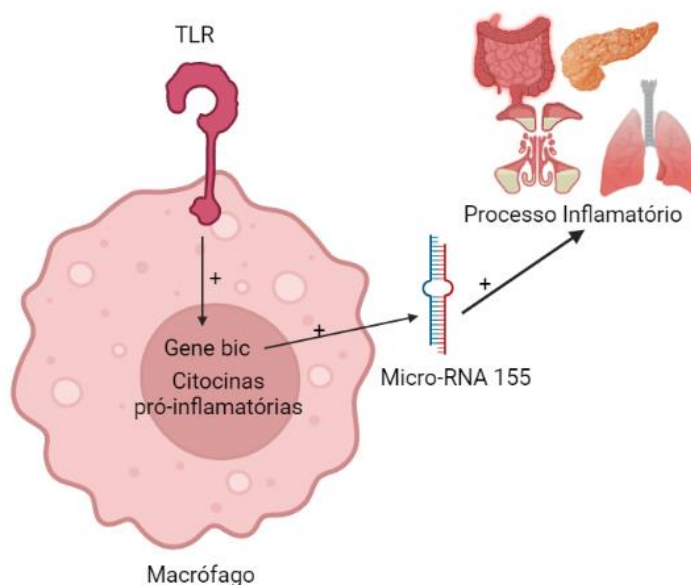
imune adaptativo quanto no sistema imune inato, por mecanismos que serão discutidos a seguir.

No sistema imune adaptativo, a 1,25-D₃ exerce influência na regulação da proliferação dos linfócitos T e B, além de estar relacionada à modulação do fenótipo e da função dos linfócitos T, especialmente na formação dos linfócitos T auxiliares e dos linfócitos T reguladores. Este papel se mostra como o mais evidente da 1,25-D₃ para o sistema imunológico (CHUN et al., 2014). O impacto da 1,25-D₃ no sistema imune adaptativo é principalmente supressor (CHRISTAKOS et al., 2016), sendo descrita a capacidade de supressão em citocinas altamente inflamatórias, como a interleucina-1 (IL-1), interleucina-2 (IL-2), IL-6, interleucina-23 (IL-23), TNF- α e interferon- γ . Em adição, a 1,25-D₃ exibe característica indutora para citocinas anti-inflamatórias, como a interleucina-4 (IL-4) e interleucina-10 (IL-10). Tanto o metabólito 25(OH) D₃ quanto o 1,25-D₃ suprimem a síntese de IL-6 e TNF- α por meio do direcionamento das proteínas cinase fosfatase-1 ativada por mitógeno (MAPK-1) de monócitos e macrófagos (NORMAN; POWELL, 2014).

Um interessante mecanismo epigenético de controle de inflamação mediado pela 1,25-D₃ também já foi demonstrado. Este mecanismo envolve os receptores do tipo *Toll* (TLR, *Toll like receptors*), que induzem inflamação a partir de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) e a partir de resíduos endógenos provenientes de morte celular, degradação da matriz extracelular e dano tecidual. Os TLR participam da modulação do processo inflamatório em macrófagos, por meio da indução da expressão de citocinas pró-inflamatórias e do gene *bic*. É importante destacar que o gene *bic* – também chamado de MIR155HG – é codificante do micro-RNA 155, uma macromolécula maximizadora e prolongadora do processo de inflamação (NORMAN; POWELL, 2014). Os mecanismos de inflamação mediados pelo micro-RNA 155 estão representados na Figura 5.

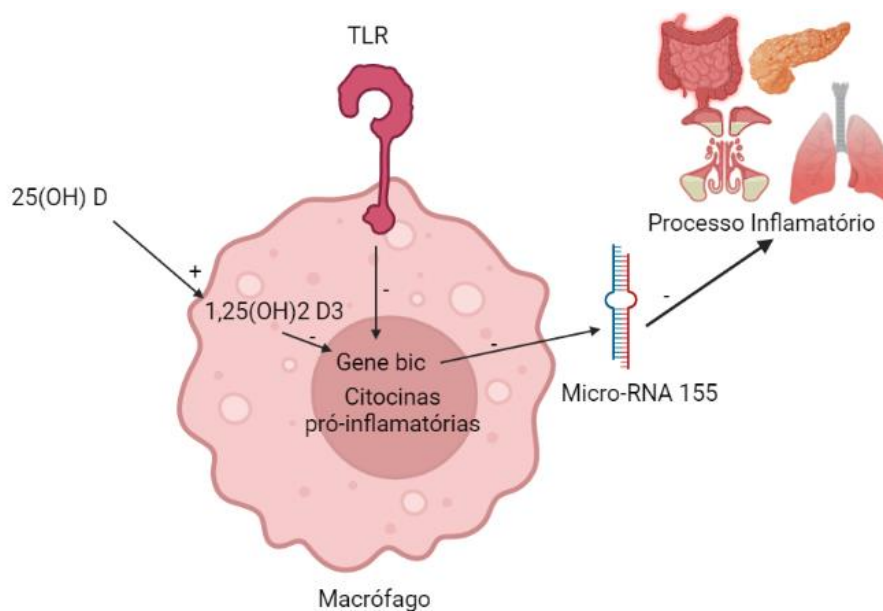
Em contrapartida, a sinalização do receptor VDR induzida pela 1,25-D₃ acarreta na declinação da transcrição do gene *bic*, o que suprime a ativação do NF- κ B e inibe a codificação do micro-RNA 155. Este evento é chamado de *feedback* negativo, pois o aumento da concentração e da atividade da intracelular da 1,25-D₃ resulta na supressão do processo inflamatório induzido por TLR como um todo (NORMAN; POWELL, 2014). Para melhor compreensão, ilustra-se estes processos nas Figura 6.

Figura 5 – impacto dos TLR no processo inflamatório



Os receptores do tipo *Toll* (TLR) são importantes participantes do processo inflamatório. Nos macrófagos, estes receptores atuam via indução de citocinas pró-inflamatórias e aumento da expressão do gene *bic*. O gene *bic* leva a maior expressão do micro-RNA 155, que acarreta na intensificação do processo inflamatório (NORMAN; POWELL, 2014).

Fonte: a autora

Figura 6 – Impacto da 1,25-D₃ na supressão da inflamação causado por TLR

No mecanismo de *feedback* negativo, observa-se uma resposta contrária ao estímulo inicial com objetivo de manutenção da homeostase. No caso do processo inflamatório induzido por TLR, o aumento da concentração intracelular de 1,25-D₃ gera supressão da síntese do gene *bic* e consequentemente do micro-RNA 155, ocasionando atenuação do processo inflamatório (NORMAN; POWELL, 2014).

Fonte: a autora

No processo inflamatório, o mecanismo de *feedback* negativo é indispensável para definir a intensidade e a duração da inflamação e é regulado principalmente pelo complexo de proteínas supressoras da sinalização de citocinas (SOCS). As SOCS são alvos diretos do micro-RNA 155 e estão relacionadas principalmente à sinalização de citocinas, além de serem capazes de inibir diretamente a inflamação induzida por TLR via direcionamento e supressão de quinases pró-inflamatórias. Devido ao fato do receptor VDR suprimir a codificação do micro-RNA 155, a tradução gênica das SOCS é aumentada, estimulando o *feedback* negativo da resposta inflamatória e reduzindo a inflamação induzida por TLR (CHEN et al., 2013; NORMAN; POWELL, 2014). Um estudo realizado com ratos corroborou com esta teoria, ao demonstrar que animais VDR *null* apresentaram expressão de micro-RNA 155 muito maior do que o grupo controle (que possuía receptores VDR), com consequente maior expressão de IL-6 e NF- κ B e prolongamento do processo inflamatório (CHEN et al., 2013).

Todos estes mecanismos demonstram que este hormônio – 1,25-D₃ – é um potencial controlador da inflamação. Consequentemente, há nele uma capacidade de atenuar a severidade de doenças autoimunes, como já apontado para a Doença de Chron. A influência exercida nas células dendríticas também se mostra relevante para esses casos, pois a 1,25-D₃ tem capacidade de manter essas células em um estágio imaturo, consequentemente tornando o quadro inflamatório menos severo (CHRISTAKOS et al., 2016).

Quanto ao sistema imune inato, o efeito da 1,25-D₃ parece ser indutório, principalmente do peptídeo antimicrobiano catelicidina. O mecanismo que ilustra detalhadamente a influência da 1,25-D₃ no sistema imune inato ainda não está totalmente elucidado (CHRISTAKOS et al., 2016). Porém, sabe-se que em monócitos o gene *CYP27B1* é expresso, ou seja, há síntese local de 1,25-D₃. Nestas células do sistema imune inato, nota-se um efeito imunomodulador da 1,25-D₃, com capacidade de manutenção do efeito anti-inflamatório ideal, suprimindo a síntese exacerbada de IL-6 e TNF- α induzida por lipopolissacarídeos (LPS), um componente de bactérias gram-negativas. Esta função é particularmente interessante pois os LPS tendem a gerar uma resposta inflamatória muito forte e pró-coagulante em indivíduos infectados, que em alguns casos pode acarretar o desenvolvimento de sepse e se tornar letal. Neste sentido, a 1,25-D₃ se mostra capaz de inibir parcialmente a produção das citocinas e metabólitos pró-inflamatórios gerados a partir dos LPS, mantendo a

resposta inflamatória nos limites fisiologicamente seguros. Contudo, é importante ressaltar que os efeitos anti-inflamatórios da 1,25-D₃ somente foram observados em pacientes com concentrações suficientes de 25(OH) D₃ (ZHANG et al., 2012).

4.4.7 Distúrbios do sistema nervoso central associados à 1,25(OH)₂ vitamina D₃

A depressão é um transtorno do sistema nervoso central (SNC) que afeta cerca de 12 milhões de brasileiros e se caracteriza pelo quadro de tristeza constante, perda de interesse por atividades que previamente eram prazerosas, ansiedade, distúrbios do sono, falta de energia, entre outros. No SNC, alguns processos – tais como a regulação neuroimune, regulação do fator neurotrófico e a neuroproteção – estão intimamente envolvidos com a vitamina D₃ e respectivos metabólitos. Também já se reportou que a deficiência de 25(OH) D₃ está associada com redução do volume cerebral (principalmente do hipocampo, região responsável pelo aprendizado e pela memória) e de substância branca cerebral. Com isso, a hipótese da existência de uma relação entre a concentração sérica de 25(OH) D₃ e surgimento de distúrbios do SNC é levantada (CROLL et al., 2021; MOREIRA et al., 2021; SILVA et al., 2021). A redução do volume do hipocampo e da substância branca foi muito bem ilustrada na pesquisa conduzida por Croll et al (2021), que contou com a participação de 2.716 indivíduos. Os pesquisadores apontaram para um volume cerebral 4,36 mL menor e quantidade de substância branca 5,67 mL menor em pacientes com hipovitaminose D (insuficiência de 25(OH) D₃), quando comparados a pacientes com concentrações séricas adequadas de 25(OH) D₃. Esses dados demonstram que a deficiência de 25(OH) D₃ tem tendência a acelerar a neurodegeneração, sendo este alarmante para o surgimento de doenças como o Alzheimer (CROLL et al., 2021).

Já uma revisão sistemática conduzida no Brasil por Moreira et al em 2020 avaliou a resposta de pacientes com transtorno depressivo à suplementação com vitamina D. Dos artigos analisados, 50% tiveram como conclusão que a administração de doses orais vitamina D – especialmente de 50.000 UI semanalmente – demonstrou bons resultados na redução dos sintomas da depressão. Na parcela de estudos em que não houve redução desses sintomas depressivos, as justificativas levantadas são de que concentrações baixas de vitamina D foram administradas aos pacientes (5.000

UI diárias ou menos), pequenas amostras populacionais foram utilizadas ($n < 20$) e os participantes escolhidos para os estudos não necessariamente apresentavam insuficiência de 25(OH) D₃, o que limita a percepção de efeitos positivos do aumento da concentração deste metabólito (MOREIRA et al., 2021).

A depressão pós-parto é uma condição extremamente perigosa, que apresenta grave risco de suicídio e infanticídio, ao passo que a depressão gestacional se associa a diversas complicações obstétricas e neonatais – como parto prematuro, pré-eclâmpsia e danos no desenvolvimento neurológico do recém-nascido (LIN et al., 2021). Uma recente revisão sistemática de Ribamar et al (2020) verificou a relação entre a deficiência de 25(OH) D₃ e o surgimento de depressão gestacional e de depressão pós-parto, condições que afetam entre 12 e 25% de gestantes no Brasil. Além de demonstrar que gestantes e puérperas com concentrações adequadas de 25(OH) D₃ apresentam redução estatisticamente significativa do desenvolvimento de sintomas depressivos durante a gestação e após o parto, esse estudo também investigou a relação entre a suplementação diária de vitamina D (nas concentrações 400, 2.000 e 6.000 IU) e o desenvolvimento dessas mesmas condições. O que se constatou foi que, na maioria dos estudos, as pacientes suplementadas – principalmente as que receberam 6.000 IU diárias – de fato demonstraram significativo menor risco de desenvolvimento de depressão gestacional e de depressão pós-parto. Esses fatos são particularmente interessantes pois cerca de 84% de gestantes estão afetadas com a deficiência de 25(OH) D₃, o que pode ser um gatilho para as complicações citadas (RIBAMAR et al., 2020).

Ainda que a suplementação de vitamina D apresente resultados conflitantes acerca da melhora no quadro de depressão (MOREIRA et al., 2021; RIBAMAR et al., 2020), a deficiência de 25(OH) D₃ se associa ao desenvolvimento do transtorno depressivo e ao agravamento do quadro clínico em pacientes já portadores da condição (RIBAMAR et al., 2020; SILVA et al., 2021). Com isso, levanta-se a hipótese que pacientes com hipovitaminose D estão mais suscetíveis ao surgimento e agravamento de transtorno depressivo. A hipovitaminose D também já foi relacionada ao surgimento e agravamento do quadro de ansiedade e estresse, sendo que, em muitos casos, estes dois fatores precedem o surgimento de transtorno depressivo (SILVA et al., 2021).

Apesar dos processos bioquímicos acerca da depressão não estarem completamente definidos, a atrofia neuronal se mostra como uma importante causa do distúrbio (CRUZBLANCA et al., 2016). Nesse âmbito, a 1,25-D₃ pode ser considerada como promissora, pois apresenta efeito neuroprotetor via supressão de interleucinas pró-inflamatórias, por exemplo IL-6 (SILVA et al., 2021). Ainda neste papel, constatam-se também mecanismos da 1,25-D₃ no suporte do crescimento e manutenção da sobrevivência neuronal via indução de neurotrofinas, que são proteínas responsáveis por dar suporte à sobrevivência, desenvolvimento e função dos neurônios. No SNC, a 1,25-D₃ induz principalmente maior síntese de neurotrofina-3 (NT-3), fator neurotrófico derivado de linhagem de células gliais (GDNF) e fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), sendo que todos estes inibem a atrofia neuronal, reduzindo, portanto, o risco de desenvolvimento de transtorno depressivo (CROLL et al., 2021; CRUZBLANCA et al., 2016). A 1,25-D₃ também pode modular a neurogênese no hipocampo e demonstra capacidade de induzir a supressão de canais de cálcio induzidos por voltagem do tipo L, que são responsáveis por causar morte celular nesta área do cérebro. Esta supressão confirma mais uma vez o papel neuroprotetor da 1,25-D₃ (CROLL et al., 2021). Evidências também sugerem que a 1,25-D₃ estimula a expressão gênica da enzima tirosina hidroxilase, que é responsável pela regulação da síntese de neurotransmissores importantes, como a dopamina, adrenalina e norepinefrina. Esses neurotransmissores estão relacionados com a fisiopatologia do humor e o aumento da concentração destes – provocado pela 1,25-D₃ – pode conter parcialmente os sintomas depressivos (RIBAMAR et al., 2020).

A literatura também tem apontado a existência de sistemas autócrinos e parácrinos no interior das células do SNC, que ajudam a desmistificar os impactos da 25(OH) D₃. Para tanto, complexos de enzimas e receptores estão envolvidos. Apesar de presente, a expressão de VDR e das conhecidas enzimas do complexo *CYP450* (*CYP2R1*, *CYP27B1*, *CYP24A1*) não foi identificada tão abundantemente no SNC quanto nos demais sistemas. Com isso, suspeita-se que os receptores de membrana – como por exemplo a proteína dissulfeto isomerase 3 (PDIA3) – são mais evidentes para sinalização da vitamina D no SNC, especialmente no cérebro (LANDEL et al., 2018).

Em neurônios e micróglia (um tipo de célula cerebral) observa-se a conversão do colecalciferol inativo em 1,25-D₃ com intermédio da enzima *CYP27B1*. O calcitriol

é então conduzido aos astrócitos, onde interage com os receptores VDR para iniciar a transcrição gênica. Nos astrócitos, também é relatado um aumento considerável da concentração da enzima *CYP24A1* após tratamento com 1,25-D₃. Este acontecimento é relevante pois a 1,25-D₃ e o VDR induzem a síntese de *CYP24A1* de forma dose-dependente, ilustrando assim mais uma via de ação da 1,25-D₃ no cérebro. Outro mecanismo da 1,25-D₃ proposto para o SNC ocorre de maneira não-genômica por via autócrina ou parácrina envolvendo a PDIA3, um receptor de membrana expresso por praticamente todas as células cerebrais. Este segundo mecanismo parece ser o maior responsável pelas atividades da 1,25-D₃ no SNC, visto que o PDIA3 é altamente expresso pelas células cerebrais, contudo ele ainda não está completamente elucidado. O que a literatura propõe é que provavelmente nos astrócitos existe uma interação entre VDR e PDIA3 e que nas demais células cerebrais o PDIA3 é possivelmente o único regulador das ações da 1,25-D₃ (LANDEL et al., 2018).

O Alzheimer é uma doença crônica neurodegenerativa que afeta mais de 25 milhões de pessoas, com previsão de surgimento de 5 milhões de novos casos por ano. Clinicamente, essa condição é caracterizada pelo progressivo declínio da capacidade cognitiva. Já histologicamente, observam-se nas células cerebrais placas senis (depósitos de fragmentos de proteínas, que são tóxicas para os neurônios) e emaranhados neurofibrilares (alterações intracelulares no citoplasma dos neurônios). Em pacientes portadores da doença de Alzheimer (DA), a deficiência de 25(OH) D₃ é comumente observada, além destes pacientes apresentarem concentrações séricas mais baixas deste metabólito em relação a controles pareados. Além disso, também já foi identificado que polimorfismos nos genes VDR tornam um indivíduo mais vulnerável ao desenvolvimento de DA, o que sugere que existe uma relação entre a vitamina D e a DA. Ainda, algumas das alterações fisiológicas do SNC que se alteram em pacientes portadores de DA – como a regulação da produção de fatores neurotróficos, liberação de neurotransmissores, homeostase do cálcio, modulação do sistema imunológico e de processos inflamatórios – são conhecidas por serem reguladas pela 1,25-D₃ no SNC, como já apontado no transtorno depressivo. Com isso, a hipótese da 1,25-D₃ atuar na prevenção ou no tratamento de patologias do SNC é reforçada, sendo que Landel et al (2016) também observaram capacidade do calcitriol em retardar os processos neurodegenerativos causados pelo envelhecimento (LANDEL et al., 2016).

Um experimento realizado por Keisala et al (2009) com camundongos demonstrou que animais que eram deficientes do gene VDR – chamados VDR *knockout* (KO) *mice* – apresentaram diferenças críticas de desenvolvimento do SNC quando comparados ao grupo controle, principalmente no que diz respeito ao envelhecimento. Os camundongos VDR-KO apresentaram morte precoce (com média de óbitos diferindo em cerca de 10 meses se comparado aos animais sem deficiência no gene VDR), tamanho menor, pele altamente enrugada e desenvolveram alopecia. Os animais VDR-KO possuíam ainda glândulas sebáceas aumentadas, apresentaram formação de cistos dérmicos, camada mais fina da gordura subcutânea e espessamento da pele quando comparados aos controles da mesma idade, além de demonstrarem incapacidade de nadar ou boiar após 6 meses de vida, enquanto os controles continuaram com essa capacidade em todo o período de estudo (mais de 15 meses). Os ratos VDR-KO apresentaram ainda dificuldade em lembrar caminhos em labirintos, enquanto animais normais os lembravam facilmente, fato diretamente relacionado à memória, assim como a DA. Os resultados acerca do envelhecimento precoce são bastante interessantes, visto que o envelhecimento é um considerável fator de risco para o desenvolvimento de DA. O que se sabe é que a regulação do cálcio está bastante relacionada com o envelhecimento cerebral e o tratamento com 1,25-D₃ diminui os biomarcadores de envelhecimento mediados por cálcio no cérebro. Em contrapartida, os animais VDR-KO desenvolveram calcificação grave na região do tálamo, além de problemas no aparelho vestibular (KEISALA et al., 2009). A partir destes achados, novos modelos de experimentos foram conduzidos. A melhora da memória, da capacidade cognitiva e a redução de marcadores patológicos da DA foi algo indubitavelmente observado nos casos em que se suplementou vitamina D. Essa melhora foi apontada de maneira mais pronunciada em animais idosos ou animais já portadores de DA (LANDEL et al., 2016).

Latimer e colaboradores (2014) suplementaram vitamina D₃ em animais de meia idade durante 6 meses, em 3 diferentes concentrações – 100, 1.000 e 10.000 IU. Diante disso, foi constatado que os animais que receberam as maiores doses de vitamina D₃ demonstraram prevenção ao declínio da função cognitiva associado à idade, com envelhecimento saudável do cérebro, com preservação da capacidade de memória. O mecanismo proposto para tais efeitos se baseia no fato de que com concentrações séricas adequadas de 25(OH) D₃, há estabilização da bainha de

mielina (localizada nos axônios) e aumento da reciclagem das vesículas sinápticas e dos fatores de transcrição que facilitam os processos cognitivos, acarretando em melhora da capacidade de memória. A reciclagem das vesículas sinápticas acontece por maior indução da sinaptojanina 1 – que, devido à atividade fosfatase, dá suporte a reciclagem das vesículas sinápticas – e da sinaptojanina 2 – que em decorrência da capacidade de detecção de cálcio inicia o encaixe e a fusão das vesículas à membrana pré-sináptica. Somados, os efeitos da sinaptojanina 1 e da sinaptojanina 2 – que são potencializados quando a concentração sérica de 25(OH) D₃ está adequada – resultam na liberação de neurotransmissores. A proteína quinase II δ dependente de cálcio/calmodulina aumenta a força sináptica e a formação de memória e teve a concentração aumentada em animais com concentrações séricas adequadas de 25(OH) D₃. O receptor nuclear 4A2 é um importante alvo para melhora da cognição, devido sua ação na seleção de memórias de longo prazo. Esse receptor também é regulado pela 1,25-D₃ (LATIMER et al., 2014).

Somados, esses fatores demonstram a promissora capacidade da regulação da função sináptica induzida pela 1,25-D₃, com melhora na capacidade cognitiva e retardo do envelhecimento em animais (KEISALA et al., 2009; LANDEL et al., 2016; LATIMER et al., 2014). Apesar de muitos dos mecanismos aqui esclarecidos para os camundongos serem muito parecidos com os observados em humanos (LATIMER et al., 2014) são necessários estudos com humanos para melhores conclusões.

4.4.8 Intoxicação por 25(OH) vitamina D₃

Apesar de raros, casos de intoxicação induzidos por elevadas concentrações de 25(OH) D₃ já foram reportados. A administração diária de uma dose maior ou igual a 50.000 UI de vitamina D₃ pode resultar na concentração sérica de 25(OH) D₃ maior que 375 nmol/L, que é considerada tóxica. Em geral, o quadro clínico da intoxicação por vitamina D₃ é caracterizado por vômito, polidipsia (sede excessiva) e poliúria (micção excessiva), encefalopatia, fadiga, alteração do nível de consciência e disfunção renal. Um relato importante de pacientes intoxicados por 25(OH) D₃ consiste na calcinose periarticular dolorosa. Essa condição é causada pelo acúmulo de cristais de fosfato de cálcio em tecidos e gera fortes dores (KOUL et al., 2011).

Já laboratorialmente, além da concentração de 25(OH) D₃ maior do que 375 nmol/L, os pacientes apresentam hipercalcemia, hiperfosfatemia e azotemia. O mecanismo de ação mais aceito atualmente para elucidar a toxicidade induzida por 25(OH) D₃ consiste na incapacidade do gene *CYP24A1* de expressar as enzimas 23-hidroxilase e 24-hidroxilase proporcionalmente à quantidade de 25(OH) D₃ produzida a partir da ingestão excessiva de vitamina D₃ (KOUL et al., 2011).

O tratamento da intoxicação por vitamina D₃ é relativamente simples na maioria dos casos. A hipercalcemia induzida por 25(OH) D₃ naturalmente costuma não durar mais do que dois dias. Os pacientes são aconselhados a pararem com a administração de vitamina D₃ e a aumentarem o consumo de sal e de fluidos – em alguns casos é necessária a hidratação intravenosa com salina. Nos casos mais severos, principalmente quando há acúmulo de vitamina D₃ no tecido adiposo, é necessária hidratação intravenosa, uso de diuréticos e de glicocorticoides. Esses casos necessitam mais cautela, visto que a vitamina D₃ é liberada gradativamente do tecido adiposo e a concentração sérica de 25(OH) D₃ permanece alta por um período prolongado (KOUL et al., 2011).

4.4.9 Excreção da 25(OH) vitamina D₃

Um dado interessante referente à manutenção da concentração sérica adequada de 1,25-D₃ é que o próprio hormônio (1,25-D₃) e o receptor VDR são capazes de controlá-la. Isso acontece pois, sob determinadas circunstâncias, a 1,25-D₃ pode suprimir a expressão renal do gene *CYP27B1* – responsável pela síntese de 1,25-D₃. Ainda, a 1,25-D₃ pode induzir a expressão do gene *CYP24A1*, que é responsável pela degradação da 1,25-D₃ em ácido calcitrico. Esses dois eventos são importantes vias de excreção da 1,25-D₃, que também possui capacidade de autorregular a expressão do receptor VDR, aumentando-a ou diminuindo-a conforme a necessidade (PIKE; MEYER, 2010). Entretanto, o FGF23 é o mais importante regulador da excreção da 25(OH) D₃, pois, assim como a 1,25-D₃, aumenta a expressão de *CYP24A1* e diminui a expressão do gene *CYP27B1*. (CARPENTER et al., 2017).

5. CONCLUSÃO

É notável que a vitamina D, principalmente na forma de vitamina D₃, é indispensável para o funcionamento adequado do organismo, além de ser apontada como promissora adjuvante na prevenção e tratamento de condições clínicas de interesse, como DRC, DA, distúrbios cardiovasculares, osteoporose, CCR, entre outros (LATIMER et al., 2014; LIN et al., 2021; NORMAN; POWELL, 2014; SILVA et al., 2018). Apesar de ser um tema de estudo na área bioquímica há décadas, cada vez mais novas descobertas são feitas a respeito da vitamina D₃ e respectivos metabólitos, juntamente à elucidação dos mecanismos de ação de ações já conhecidas. O papel mais divulgado da 1,25-D₃ é sem dúvida o relacionado à absorção de cálcio – que ocorre principalmente no intestino e traz consigo consequências importantes na saúde dos ossos e das paratireoides (CHRISTAKOS et al., 2016). Entretanto, é evidente que não se pode limitar à 1,25-D₃ a estes tecidos, visto que já se possuem argumentos suficientes para sustentar a hipótese que a 1,25-D₃ está diretamente relacionada ao bom funcionamento dos rins (KARAMI et al., 2010; WU; YANG; YUAN, 2021), coração (NORMAN; POWELL, 2014), sistema nervoso central (CROLL et al., 2021; LIN et al., 2021), sistema imunológico (ZHANG et al., 2012), dentre outros. Apesar disso, a deficiência de 25(OH) D₃ ainda é altamente prevalente (SANTOS JUNIOR et al., 2011), o que é preocupante e deve ser combatido.

Levando em consideração os dados aqui expostos, pode-se inferir que é indispensável a busca e manutenção de concentrações séricas adequadas de 25(OH) D₃ para o funcionamento adequado do organismo. Contudo, mais estudos – principalmente com humanos – são necessários para que se elucide com mais clareza e certeza os mecanismos de ação pelos quais a vitamina D₃ e metabólitos agem no corpo.

REFERÊNCIAS

- AMLING, M. et al. Rescue of the Skeletal Phenotype of Vitamin D Receptor-Ablated Mice in the Setting of Normal Mineral Ion Homeostasis: Formal Histomorphometric and Biomechanical Analyses¹. **Endocrinology**, v. 140, n. 11, p. 4982–4987, 1 nov. 1999.
- ARIOLI, E. L.; CORRÊA, P. H. S. Hipocalcemia. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 43, n. 6, dez. 1999.
- ARMAS, L. A. G.; HOLLIS, B. W.; HEANEY, R. P. Vitamin D₂ Is Much Less Effective than Vitamin D₃ in Humans. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 89, n. 11, p. 5387–5391, nov. 2004.
- ATTALLA, K. et al. Seasonal variations in urinary calcium, volume, and vitamin D in kidney stone formers. **International Brazilian Journal of Urology**, v. 44, n. 5, out. 2018.
- AZEVEDO, P. S. et al. Cardiac Remodeling: Concepts, Clinical Impact, Pathophysiological Mechanisms and Pharmacologic Treatment. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 2016.
- BARBÁCHANO, A. et al. The endocrine vitamin D system in the gut. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 453, set. 2017.
- BIKLE, D. D. Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications. **Chemistry & Biology**, v. 21, n. 3, p. 319–329, mar. 2014.
- BOREL, P.; CAILLAUD, D.; CANO, N. J. Vitamin D Bioavailability: State of the Art. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 55, n. 9, 29 jul. 2015.
- BOVER, J. et al. Vitamina D, receptor de la vitamina D e importancia de su activación en el paciente con enfermedad renal crónica. **Nefrología**, jan. 2015.
- CARPENTER, T. O. et al. Rickets. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 3, n. 1, p. 17101, 21 dez. 2017.
- CHEN, Y. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D Promotes Negative Feedback Regulation of TLR Signaling via Targeting MicroRNA-155–SOCS1 in Macrophages. **The Journal of Immunology**, v. 190, n. 7, p. 3687–3695, 1 abr. 2013.
- CHRISTAKOS, S. et al. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. **Physiological Reviews**, v. 96, n. 1, jan. 2016.
- CHRISTAKOS, S. et al. Vitamin D and the intestine: Review and update. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 196, p. 105501, fev. 2020.

CHUN, R. F. et al. Impact of vitamin D on immune function: lessons learned from genome-wide analysis. **Frontiers in Physiology**, v. 5, 21 abr. 2014.

CROLL, P. H. et al. Associations of vitamin D deficiency with MRI markers of brain health in a community sample. **Clinical Nutrition**, v. 40, n. 1, p. 72–78, jan. 2021.

CRUZBLANCA, H. et al. Neurobiología de la depresión mayor y de su tratamiento farmacológico. **Salud mental**, v. 39, n. 1, p. 47–58, 3 fev. 2016.

DINIZ, H. F. et al. Insuficiência e deficiência de vitamina D em pacientes portadores de doença renal crônica. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 34, n. 1, p. 58–63, mar. 2012.

EL-FAKHRI, N. et al. Vitamin D and Its Effects on Glucose Homeostasis, Cardiovascular Function and Immune Function. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 81, n. 6, 2014.

FERNÁNDEZ-CODINA, A.; POPE, J. E. Osteoporosis and osteonecrosis in systemic lupus erythematosus. **Revista Colombiana de Reumatología**, v. 28, p. 3–11, jun. 2021.

FIAMENGHI, V. I.; MELLO, E. D. DE. Vitamin D deficiency in children and adolescents with obesity: a meta-analysis. **Jornal de Pediatria**, v. 97, n. 3, p. 273–279, maio 2021.

GARCÍA-GIRALDO, A. M. et al. Prevalencia de bajos niveles de vitamina D en pacientes con osteopenia y osteoporosis. Popayán, Colombia. **Universidad y Salud**, v. 23, n. 3, p. 248–254, 31 ago. 2021.

GINANI, F.; BARBOZA, C. A. G. Influência da vitamina D na atividade osteoclástica em um modelo de cultura de órgãos ósseos. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 47, n. 6, p. 619–623, dez. 2011.

HUYBERS, S. et al. Prednisolone-induced Ca²⁺ malabsorption is caused by diminished expression of the epithelial Ca²⁺ channel TRPV6. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 292, n. 1, p. G92–G97, jan. 2007.

JABLONSKI, K. L. et al. 25-Hydroxyvitamin D Deficiency Is Associated With Inflammation-Linked Vascular Endothelial Dysfunction in Middle-Aged and Older Adults. **Hypertension**, v. 57, n. 1, p. 63–69, jan. 2011.

JEON, S.-M.; SHIN, E.-A. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. **Experimental & Molecular Medicine**, v. 50, n. 4, p. 1–14, 16 abr. 2018.

KARAMI, S. et al. Vitamin D Pathway Genes, Diet, and Risk of Renal Cell Carcinoma. **International Journal of Endocrinology**, v. 2010, p. 1–11, 2010.

KEISALA, T. et al. Premature aging in vitamin D receptor mutant mice. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 115, n. 3–5, p. 91–97, jul. 2009.

KHAMMISSA, R. A. G. et al. The Biological Activities of Vitamin D and Its Receptor in Relation to Calcium and Bone Homeostasis, Cancer, Immune and Cardiovascular Systems, Skin Biology, and Oral Health. **BioMed Research International**, v. 2018, p. 1–9, 2018.

KHAZAI, N.; JUDD, S. E.; TANGPRICHA, V. Calcium and vitamin D: Skeletal and extraskeletal health. **Current Rheumatology Reports**, v. 10, n. 2, p. 110–117, 4 abr. 2008.

KIM, I. M.; NORRIS, K. C.; ARTAZA, J. N. Vitamin D and Cardiac Differentiation. In: [s.l: s.n.]. p. 299–320.

KJALARSDOTTIR, L. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ enhances glucose-stimulated insulin secretion in mouse and human islets: a role for transcriptional regulation of voltage-gated calcium channels by the vitamin D receptor. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 185, jan. 2019.

KOUL, P. et al. Vitamin D Toxicity in Adults: A Case Series from an Area with Endemic Hypovitaminosis D. **Oman Medical Journal**, v. 26, n. 3, p. 201–204, maio 2011.

LANDEL, V. et al. Vitamin D, Cognition and Alzheimer's Disease: The Therapeutic Benefit is in the D-Tails. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 53, n. 2, p. 419–444, 13 jul. 2016.

LANDEL, V. et al. Differential expression of vitamin D-associated enzymes and receptors in brain cell subtypes. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 177, p. 129–134, mar. 2018.

LATIMER, C. S. et al. Vitamin D prevents cognitive decline and enhances hippocampal synaptic function in aging rats. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 111, n. 41, p. E4359–E4366, 14 out. 2014.

LI, F. et al. A higher circulating concentration of 25-hydroxyvitamin-D decreases the risk of renal cell carcinoma: a case-control study. **International Brazilian Journal of Urology**, v. 45, n. 3, jun. 2019.

LICHTENSTEIN, A. et al. Vitamina D: ações extraósseas e uso racional. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 59, n. 5, p. 495–506, set. 2013.

LIEBEN, L. et al. Normocalcemia is maintained in mice under conditions of calcium malabsorption by vitamin D–induced inhibition of bone mineralization. **Journal of Clinical Investigation**, v. 122, n. 5, 1 maio 2012.

LIN, D. et al. Association between circulating concentrations of vitamin D and risk of antenatal, postnatal depression: a meta-analysis. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)**, p. 186–190, 2021.

MILL, C.; GEORGE, S. J. Wnt signalling in smooth muscle cells and its role in cardiovascular disorders. **Cardiovascular Research**, v. 95, n. 2, p. 233–240, 15 jul. 2012.

MOREIRA, R. T. et al. Effect of vitamin D supplementation on depression treatment. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 67, n. 8, p. 1192–1197, ago. 2021.

NORMAN, A. W. et al. Selective Biological Response by Target Organs (Intestine, Kidney, and Bone) to 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ and Two Analogues. **Cancer Research**, v. 53, p. 3935–3942, jul. 1993.

NORMAN, P. E.; POWELL, J. T. Vitamin D and Cardiovascular Disease. **Circulation Research**, v. 114, n. 2, p. 379–393, 17 jan. 2014.

PARIKH, C. et al. Vitamin D and Clinical Outcomes in Dialysis. **Seminars in Dialysis**, v. 28, n. 6, p. 604–609, nov. 2015.

PETAGNA, L. et al. Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence. **Biology Direct**, v. 15, n. 1, 7 dez. 2020.

PIKE, J. W.; MEYER, M. B. The Vitamin D Receptor: New Paradigms for the Regulation of Gene Expression by 1,25-Dihydroxyvitamin D₃. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 39, n. 2, p. 255–269, jun. 2010.

RIBAMAR, A. et al. Relationship between vitamin D deficiency and both gestational and postpartum depression. **Nutrición Hospitalaria**, 2020.

SANTOS JUNIOR, E. P. DOS et al. EPIDEMIOLOGIA DA DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D. **Revista Científica do Itpac**, v. 4, n. 3, jul. 2011.

SARAIVA, G. L. et al. Prevalência da deficiência, insuficiência de vitamina D e hiperparatiroidismo secundário em idosos institucionalizados e moradores na comunidade da cidade de São Paulo, Brasil. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 51, n. 3, abr. 2007.

SCHWEITZER, D. et al. Prevalencia de insuficiencia y deficiencia de vitamina D en adultos mayores con fractura de cadera en Chile. **Revista médica de Chile**, v. 144, n. 2, p. 175–180, fev. 2016.

SHOJI, T. et al. Lower risk for cardiovascular mortality in oral 1 -hydroxy vitamin D₃ users in a haemodialysis population. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 19, n. 1, p. 179–184, 1 jan. 2004.

SILVA, E. C. DA et al. Use of vitamin D and infection in patients with chronic kidney disease. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 71, n. suppl 6, 2018.

SILVA, S. F. R. DA et al. Chemical and morphological analysis of kidney stones: a double-blind comparative study. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 25, n. 5, p. 444–448, out. 2010.

SILVA, M. R. M. et al. Relationship between vitamin D deficiency and psychophysiological variables: a systematic review of the literature. **Clinics (Sao Paulo, Brazil)**, v. 76, p. e3155, 2021.

SOUZA, M. T. DE; SILVA, M. D. DA; CARVALHO, R. DE. Integrative review: what is it? How to do it? **Einstein (São Paulo)**, v. 8, n. 1, mar. 2010.

TENG, M. et al. Activated Injectable Vitamin D and Hemodialysis Survival: A Historical Cohort Study. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 16, n. 4, p. 1115–1125, abr. 2005.

TRANG, H. M. et al. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 68, n. 4, p. 854–858, 1 out. 1998.

V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 89, n. 3, set. 2007.

WONGDEE, K.; CHAROENPHANDHU, N. Vitamin D-Enhanced Duodenal Calcium Transport. In: **Vitam Horm.** [s.l: s.n.]. p. 407–440.

WU, J.; YANG, N.; YUAN, M. Dietary and circulating vitamin D and risk of renal cell carcinoma: a meta-analysis of observational studies. **International Brazilian Journal of Urology**, v. 47, n. 4, p. 733–744, ago. 2021.

WU-WONG, J. R. et al. Effects of Vitamin D analogs on gene expression profiling in human coronary artery smooth muscle cells. **Atherosclerosis**, v. 186, n. 1, p. 20–28, maio 2006.

ZANATTA, L. et al. Nongenomic and genomic effects of 1 α ,25(OH)₂ vitamin D3 in rat testis. **Life Sciences**, v. 89, n. 15–16, out. 2011.

ZHANG, Y. et al. Vitamin D Inhibits Monocyte/Macrophage Proinflammatory Cytokine Production by Targeting MAPK Phosphatase-1. **The Journal of Immunology**, v. 188, n. 5, p. 2127–2135, 1 mar. 2012.