

## VITAMINA D: mecanismos e prevenção da cronicidade para a Síndrome Metabólica (resistência à insulina)

Yolanda SILVA SANTOS<sup>1</sup>

Dayse Maria VASCONCELOS DE DEUS<sup>2</sup>

### RESUMO

A deficiência de vitamina D é um desafio global de saúde pública. No Brasil, apresenta uma alta prevalência, mesmo sendo um país tropical. A carência dela está associada ao aumento da resistência à insulina, ao acúmulo de gordura corporal, ao desenvolvimento de síndrome metabólica e ao surgimento de células cancerosas. O objetivo deste trabalho é ressaltar a importância da vitamina D na prevenção da síndrome metabólica, bem como discutir seu papel na prevenção e tratamento do câncer, na manutenção da homeostase. A vitamina-D é relevante, uma vez que funciona não apenas como suplemento essencial para o organismo, mas também como fator de proteção contra doenças crônicas, como por exemplo, doenças ósseas, metabólicas, cardiovasculares, autoimunes e o câncer. Por meio do calcitriol (forma ativa da vitamina D) é feita a regulação do metabolismo de cálcio/fósforo, proteção do DNA contra mutações e danos, ajudando a célula combater os radicais livres, inibição das citocinas pró-inflamatórias e da COX-2, reduzindo a inflamação, e favorecendo a inibição da metástase. A pesquisa foi estruturada em revisão de literatura, de acordo com o método hipotético-dedutivo, foram utilizados artigos internacionais disponíveis na plataforma PubMed entre os anos 2004 e 2025. Conclui-se que a manutenção de níveis adequados de vitamina D é fundamental tanto para a prevenção da síndrome metabólica quanto para o enfrentamento de doenças crônicas. Estratégias de saúde pública que promovam a orientação nutricional, a suplementação adequada e o incentivo à exposição solar segura são essenciais para reduzir os impactos da deficiência dessa vitamina.

**Palavras-chave:** vitamina D; anti-inflamação; síndrome metabólica; anti-câncer.

---

1 Graduada do Curso de Enfermagem da Faculdade de Ciências Humanas – ESUDA. E-mail: [nandiinhasilva23@gmail.com](mailto:nandiinhasilva23@gmail.com)

2 Docente dos cursos: Psicologia, Enfermagem e Fisioterapia da Faculdade de Ciências Humanas ESUDA / Doutorado em Medicina Tropical pela Universidade Federal de Pernambuco – UFPE. E-mail: [dayvasconcelos@gmail.com](mailto:dayvasconcelos@gmail.com) / <http://lattes.cnpq.br/6593135734510550/> <https://orcid.org/0000-0003-2426-5153>

## INTRODUÇÃO

A carência de vitamina D (25(OH)D) tornou-se um problema de saúde pública global. No Brasil, embora seja um país tropical, ainda assim, existe uma deficiência significativa na população, principalmente nas regiões Sul e Sudeste do país, onde há uma menor incidência de raios ultravioletas (Filgueiras et al 2018). Além da ação na saúde óssea, a vitamina D tem funções importantes no metabolismo, na resposta imunológica e inflamação (Chen, 2019). A deficiência de vitamina D pode piorar o acúmulo de gordura no corpo e aumentar a inflamação, aumentando assim os riscos para desenvolver a síndrome metabólica. A hipovitaminose D também pode favorecer a propensão de células cancerosas, aumentando os riscos de desenvolvimento de tumores na mama, cólon, próstata e pulmão (Arayici; Basbinar; Ellidokuz, 2023).

O objetivo deste trabalho é ressaltar a importância da vitamina D na prevenção da síndrome metabólica, por meio da redução da resistência à insulina, bem como discutir seu papel na prevenção e tratamento do câncer, na manutenção da homeostase imunometabólica, destacando a relevância dessa vitamina. Além de ressaltar a importância da vitamina D para o organismo, esse trabalho se destina ao destaque sobre a importância para uma assistência a pessoas que apresentam fatores genéticos propícios ao surgimento de cânceres, juntamente a síndrome metabólica para o desenvolvimento do câncer. Também é útil para orientar sobre a importância de um nível aceitável de vitamina D, de acordo com sua faixa etária e peso.

O método utilizado para desenvolver esse artigo foi o método hipotético-dedutivo, destinado a uma revisão de literatura, baseado em artigos disponíveis na plataforma PubMed, tendo como recorte de faixa temporal os anos entre 2004 e 2025, referenciando artigos internacionais. Os autores que se destacaram na pesquisa foram Feldman et al., (2014), Jamali; Sorenson; Sheibani (2018), e Coperchini et al (2024) os quais abordaram sobre o benefício da vitamina D na sua função anticâncer. Eles relatam que a vitamina D tem um papel antiangiogênico, ou seja, ela impede a formação de vasos sanguíneos que nutrem o tumor.

## 2. A carência de vitamina D no Brasil

No Brasil, embora grande parte da população resida em regiões que possuem uma exposição solar adequada, ainda assim, a deficiência de vitamina D é um problema comum no país (Santos et al, 2025). Estudos mostram uma prevalência de 60% com relação a hipovitaminose D em brasileiros (Pereira-Santos et al, 2019). Dados apontam que o excesso de telas pode estar associado aos níveis baixos de vitamina D, pois com o excesso do uso de celulares, computadores, televisão e *tablets* pode ocorrer a diminuição da prática de atividades ao ar livre e, conseqüentemente, a exposição solar, acarretando assim na diminuição dos níveis de vitamina D na população (Fiamenghi, 2020).

A deficiência de vitamina D está diretamente associada a maior mortalidade e aumento da incidência de doenças crônicas, a qual poderia ser ajustada conforme a exposição solar em horários adequados e uso de roupas adequadas. Os índices de idosos que vivem em casa de repouso e que não possuem uma exposição solar de forma adequada apresentarem deficiência de vitamina D, são maiores do que os idosos que vivem em residências próprias, apresentando assim maiores níveis de desenvolvimento de osteoporose e osteopenia na população idosa que não possuem exposição solar adequada (Hajj et al, 2018; Zmijewski, 2019; Okan, 2020; Okan, 2022).

A intensidade de luz ultravioleta no Brasil varia muito de acordo com cada região, estudos mostram que a síntese cutânea em temperaturas mais elevadas e com intensidade alta de UVB é maior, principalmente em regiões costeiras tropicais, aumentando assim a síntese de vitamina D dessas populações, diferente das regiões Sul e Sudeste, onde a incidência de raios ultravioletas são menores, causando assim a deficiência de vitamina D nessas populações, que podem estar associados também com o nível de poluição do ar, bloqueando os raios ultravioletas e diminuindo a síntese cutânea de vitamina D (Mousavi, 2019).

### **2.1. Síndrome metabólica e deficiência de vitamina D**

A síndrome metabólica se refere a um conjunto de fatores de riscos para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e diabetes mellitus tipo 2 (Oliveira et al, 2021), caracterizado pela presença de, no mínimo, 3 dos seguintes critérios: obesidade central ou visceral, dislipidemia, alterações da glicose, pressão arterial elevado e níveis baixos sanguíneos de HDL (D'Amelio, 2021). A deficiência de vitamina D é reconhecida como um dos fatores de riscos para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2 (Schmitt et al, 2017; Chen et al 2019; Maroufi et al, 2020; Oliveira et al, 2021). Estudos mostram que níveis elevados de vitamina D podem reduzir em 43% os distúrbios cardiovasculares e metabólicos (Maroufi, 2020). Baixas concentrações séricas de vitamina D foram associadas ao aumento de citocinas inflamatórias, contribuindo para o desenvolvimento da síndrome metabólica (Chen, 2019).

Foi-se observado uma prevalência de insuficiência de vitamina D em obesos, apresentando valores abaixo de 20ng/mL. Assim, pessoas com sobrepeso e obesidade apresentam concentrações séricas de 25(OH)D mais baixas que indivíduos com peso ideal (Argan et al, 2025).

A vitamina D influencia a secreção e a sensibilidade das células à insulina, pois o receptor de vitamina D está presente em vários tecidos, incluindo: pâncreas, fígado, músculo esquelético, estômago e tecido adiposo. A carência desta vitamina promove o desenvolvimento da síndrome metabólica, propiciando um cenário patológico que pode atrapalhar a conversão da pró-insulina em insulina ativa (Mizwicki et al, 2009; Schmitt, 2018; Sirajudeen; Shah; Menhali, 2019; Shen et al, 2020).

### **3. A importância da vitamina D na manutenção da homeostasia**

Além de atuar no sistema esquelético, a vitamina D como hormônio anti-inflamatório, atua nas células imunes que residem nos tecidos e com isso reduz a inflamação local e sistêmica. A vitamina D regula a sensibilidade à insulina; ativa o gene do Receptor de Vitamina D (VDR); aumenta a expressão do receptor de insulina, favorecendo a sensibilidade à insulina. O gene VDR melhora a translocação de Transportador de Glicose 4 (GLUT4) para a membrana plasmática, aumentando a captação de glicose sanguínea para o interior das células (Hsia et al, 2023; Wu, 2023).

Assim, a suplementação adequada em doses de 4.000 UI/ dia de vitamina D, promove a redução dos riscos de diabetes e favorece a normoglicemia, além disso, também promove um efeito benéfico, na alteração da glicemia de jejum (Hsia, 2023).

### **3.1. A deficiência da vitamina D para desencadear a inflamação**

Após a administração de vitamina D em pacientes com níveis de glicose elevada, observou-se que a vitamina D favoreceu na redução dos níveis de biomarcadores inflamatórios, pois ela suprime a proliferação de monócitos e células T, ou seja, pode promover a diminuição de citocinas inflamatórias, bem como de proteínas C reativas (PCR) e Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). Sendo assim, a vitamina D regula a síntese de IL-6 e inibe a produção de TNF-alfa (Chang, 2017; Dashti, 2021).

Pessoas com resistência à insulina e deficiência de vitamina D apresentam riscos aumentados de dislipidemia, tendo baixos níveis séricos de HDL (Figueiras et al, 2018; Sharif-Askari et al 2020). Estudos sugerem uma ligação entre níveis baixos de vitamina D e eventos danosos cardiovasculares, bem como níveis inadequados de vitamina D também podem estar associados ao aumento dos marcadores inflamatórios IL-6 e IL-8 e marcadores de danos endoteliais, por meio do aumento de metilparabeno (conservante utilizado na indústria cosmética, de alimentos e produtos farmacêuticos), (Figueiras et al, 2018; Sharif-Askari et al 2020).

Uma ingestão reduzida de vitamina D também está associada a um baixo nível de HDL. A vitamina D participa do transporte reverso do colesterol por meio de macrófagos, neste transporte reverso, o colesterol é transportado para fora através de células esponjosas, que são carregadas de lipídios em pacientes com placas de ateromas (Filgueiras, 2018; Wang et al, 2024).

A carência de vitamina D piora o acúmulo de gordura no corpo e aumenta a inflamação, principalmente quando a alimentação é rica em gordura. A deficiência de vitamina D reduz a atividade de genes que ajudam a “queimar gordura” e diminui a ação de proteínas importantes (AMPK e SIRT1 – sensores metabólicos para otimizar o metabolismo energético) no tecido adiposo. Assim, o consumo de vitamina D pela alimentação pode ajudar a tratar e prevenir a obesidade. Além disso, a ação dessas proteínas estimuladas pela vitamina D pode ser um alvo para novas formas de tratamentos (Chang, 2017).

### 3.2. Função da vitamina D como anti-câncer

A vitamina D bloqueia a formação de novos vasos sanguíneos que favorecem no crescimento do tumor, inibindo assim a angiogênese (Feldman et al., 2014; Jamali et al, 2018; Coperchini et al, 2024). Ela favorece um ambiente celular anti-inflamatório que dificulta o surgimento e proliferação do tumor, promovendo uma modulação protetora que neutraliza as vias metastáticas (Bajbouj, 2022), controlando a migração, colonização e proliferação de células cancerígenas que podem se espalhar para locais distantes. Por meio da sua função não genômica (não dependente do DNA), a vitamina D pode inibir o câncer por meio da modulação rápida das cascatas de sinalização celular, mediante de interações com receptores associados a membrana celular, a vitamina D projeta respostas rápidas que impactam processos celulares como a proliferação, sobrevivência e apoptose (Zmijewski, 2018). O calcitriol (forma ativa da vitamina D), ao interagir com os receptores de membrana celular, ativa moléculas de sinalização como fosfolipase C, essa ativação leva a produção de segundos mensageiros (Inositol trifosfato e Diacilglicerol) ambos são importantes para regular várias funções celulares (Sirajudeen, 2019).

#### 3.2.1. Mecanismos do calcitriol na progressão do câncer

A capacidade do calcitriol de modular o comportamento celular o torna um alvo de interesse na oncologia. Ao interagir com seus receptores específicos, tanto nucleares (VDR) quanto de membrana, o calcitriol desencadeia uma série de eventos que podem inibir características-chave do câncer, como a metástase (Xu et al, 2020 Ciocarlie et al, 2024), (Quadro 01).

**Quadro 01:** Eventos celulares desfavorecidos pela presença do calcitriol.

Controle da Migração Celular	Inibição da Colonização	Regulação da Proliferação
O calcitriol pode reduzir a motilidade das células cancerígenas, dificultando sua capacidade de invadir tecidos adjacentes e de se disseminar	Após a migração, as células tumorais precisam se estabelecer em novos locais. O calcitriol interfere nesse processo, dificultando a	Uma das ações mais conhecidas do calcitriol é a inibição da proliferação celular, induzindo parada do ciclo celular e apoptose (morte

pelo corpo. Isso ocorre pela regulação de proteínas do citoesqueleto e moléculas de adesão.	formação de micrometástases e o crescimento de novos tumores em órgãos distantes.	celular programada) em diversas linhagens de células cancerígenas.
---	---	--

**Fonte:** As autoras

Esses efeitos combinados contribuem para o potencial antitumoral do calcitriol, tornando-o um composto promissor em terapias complementares e adjuvantes (DeLuca, 2004; Reiter et al, 2024; Zemlin; Altmayer; Lang, 2024).

A vitamina D influencia diretamente as células endoteliais e musculares lisas vasculares, interrompendo a formação de novos vasos sanguíneos que sustentam o tumor, dificulta a reorganização do citoesqueleto (Jamali, 2018). A suplementação com vitamina D além da inibição da carcinogênese e inflamação, promove a redução dos riscos para o desenvolvimento de câncer de pulmão, colorretal, mama, próstata, tireóide e ovários. Níveis satisfatórios de vitamina D também estão associados a uma menor incidência de câncer de fígado, pâncreas e bexiga (Arayici, 2023; Wimalawansa, 2025).

A suplementação com vitamina D proporcionou cerca de 24% de redução da taxa de mortalidade por câncer de colorretal (Vaughan-Shaw et al, 2020). Os efeitos da vitamina D podem ser por via Calcitriol-VDR, que exerce defesas anti-inflamatórias e atua na prevenção do estágio de iniciação tumoral e processos de reparo do DNA. O calcitriol inibe a via de prostaglandina, por meio da inibição da ciclooxigenase (COX 1, COX-2), inibe a produção de citocina pró-inflamatórias (ex.: IL-6), induz a expressão da MAPK fosfatase – 5, que impede a fosforilação. A vitamina D protege o DNA contra danos causados pelo estresse oxidativo. Em células epiteliais da próstata o calcitriol induz a expressão da superóxido dismutase 1 e 2 (Jeon, 2018).

A suplementação de vitamina D também possui papel importante na correção da redução das concentrações da vitamina D já presente no organismo, diminuição essa que ocorre por meio de sessões de quimioterapias. A suplementação adequada de vitamina D também pode reduzir os índices de caquexia do câncer que se é caracterizada pela perda de peso, inflamação sistêmica, atrofia muscular e redução da gordura corporal. A diminuição ocorre de acordo com a supressão da citocina

inflamatória IL6, aumentando assim, a sobrevida do paciente oncológico (Camperi, 2017, Wen; Qingsong, 2019).

### 3.2.2. Papel da vitamina D na proteção do DNA e prevenção do câncer

A vitamina D exerce importante papel protetor contra danos ao DNA e processos carcinogênicos iniciais por meio de múltiplos mecanismos moleculares. Essas ações contribuem significativamente para seu potencial quimiopreventivo, particularmente em câncer de próstata, cólon e mama (Feldman et al., 2014; Bikle, 2016; Berridge, 2017; Coperchini et al 2024), (Quadro 02).

**Quadro 02:** Potencial quimiopreventivo do calcitriol

<b>Proteção contra Estresse Oxidativo</b>	<b>Indução de Enzimas Antioxidantes</b>	<b>Reparo do DNA</b>
O calcitriol protege o DNA contra danos causados por espécies reativas de oxigênio (EROs) por meio da indução de enzimas antioxidantes. Pesquisas conduzidas por Berridge (2017) demonstraram que a vitamina D aumenta significativamente a capacidade celular de neutralizar radicais livres, diminuindo assim a oxidação de bases do DNA.	Em células epiteliais da próstata, o calcitriol induz a expressão das superóxido dismutases 1 e 2 (SOD1 e SOD2), conforme documentado por Feldman et al. (2014). Estas enzimas catalizam a conversão do radical superóxido em peróxido de hidrogênio, reduzindo o estresse oxidativo celular e protegendo a integridade do DNA.	O calcitriol melhora a eficiência dos mecanismos de reparo do DNA, especialmente o reparo por excisão de nucleotídeos e o reparo por excisão de bases. Estudos de Bikle (2014/2016) demonstraram que células tratadas com calcitriol apresentam maior capacidade de reparar danos induzidos por radiação ultravioleta e agentes químicos.

**Fonte:** As Autoras.

A inibição da iniciação tumoral pela vitamina D também ocorre por meio da modulação do ciclo celular. O calcitriol induz a expressão de inibidores de quinases dependentes de ciclinas (CDKIs), como p21 e p27, que bloqueiam a progressão do ciclo celular na fase G1, permitindo o reparo do DNA antes da replicação (Deeb et al., 2007). Adicionalmente, promove a diferenciação celular e inibe a proliferação descontrolada, processos fundamentais na prevenção da transformação neoplásica.



A capacidade do calcitriol de modular a expressão gênica pela via Calcitriol-VDR é crucial para seus efeitos protetores. Estudos genômicos identificaram mais de 2.000 genes regulados pelo complexo Calcitriol-VDR, muitos dos quais estão envolvidos em processos de reparo do DNA, controle do ciclo celular e apoptose (Pike et al., 2017). Além disso, o calcitriol pode induzir a autofagia, um processo celular que remove componentes danificados e potencialmente oncogênicos, contribuindo para a manutenção da homeostase celular (Tavera-Mendoza et al., 2017).

A eficácia antimelanoma da vitamina D requer um funcionamento adequado do VDR e das enzimas metabolizadoras (Brozyna, 2020), pois a via da vitamina D é extremamente importante para combater o câncer, uma vez que ela precisa funcionar perfeitamente para que a ingestão ou concentração sanguínea da vitamina D obtenha efeito. Se houver uma redução da enzima CYP27B1 (devido a formação células pré-cancerosas ou malignas) que auxilia a catálise da segunda etapa de hidroxilação da vitamina D, o organismo perde a expressão do VDR, portanto, a ingestão oral, exposição solar ou até mesmo administração do calcitriol seriam menos eficazes. Portanto, é muito importante a administração da vitamina D no estágio inicial do câncer, pois o estado avançado pode causar defeito nessa via catalítica da vitamina D (Bikle, 2014; Feldman, 2014).

A eficácia da vitamina D na inibição do crescimento de células de melanoma está intrinsecamente ligada à integridade e funcionalidade dos componentes da via de sinalização da vitamina D. Para que a vitamina D exerça seus efeitos antiproliferativos e pró-apoptóticos, é fundamental que tanto o Receptor de Vitamina D (VDR) quanto as enzimas metabolizadoras, particularmente a CYP27B1 (1 $\alpha$ -hidroxilase) e a CYP24A1 (24-hidroxilase), operem adequadamente (Brozyna, 2020).

A CYP27B1 é responsável pela ativação da vitamina D, convertendo o calcidiol (25(OH)D) em calcitriol (1,25(OH)<sub>2</sub>D), sua forma biologicamente ativa. Em contextos de malignidade, como no melanoma, a redução da expressão de CYP27B1 em células pré-cancerosas ou malignas compromete a produção de calcitriol local, diminuindo a disponibilidade do ligante para o VDR. Concomitantemente, um aumento na expressão da CYP24A1 (enzima que inativa o calcitriol regulando um *feedback* negativo), contribui para a diminuição de sua concentração intracelular. Tais alterações enzimáticas, acompanhado da potencial perda da expressão do VDR, resultam em uma via de vitamina D disfuncional, tornando a ingestão oral, a exposição

solar ou mesmo a administração exógena de calcitriol significativamente menos eficazes (Brozyna, 2020).

Portanto, a administração de vitamina D ou seus análogos em estágios iniciais do desenvolvimento do câncer é de suma importância. Nesta fase, a via de sinalização da vitamina D tende a estar mais preservada, otimizando a resposta terapêutica. Em estágios avançados da doença, a complexidade das modificações genéticas e epigenéticas pode levar a defeitos irreversíveis nesses mecanismos, limitando drasticamente o potencial terapêutico da vitamina D e exigindo abordagens combinadas (Bikle, 2014; Feldman, 2014; Brozyna, 2020).

### 3.2.2.1. Evidências em modelos animais

Estudos em modelos animais, os quais foram induzidos a carcinogênese, demonstraram que a administração de calcitriol ou seus análogos reduz significativamente a incidência e progressão tumoral. Em um modelo de câncer de próstata induzido quimicamente, camundongos tratados com calcitriol apresentaram 45% menos lesões pré-neoplásicas comparados ao grupo controle (Feldman et al., 2014). Em células epiteliais da próstata, o papel protetor da vitamina D foi extensivamente estudado. Pesquisa conduzida por Wang et al. (2018) revelou que o calcitriol não apenas induz a expressão de SOD1 e SOD2 (enzimas antioxidantes que protege as células contra danos), mas também aumenta os níveis de glutathione reduzida e ativa enzimas de fase II do metabolismo de xenobióticos, como a *glutathione S-transferase*. Esses mecanismos protegem as células prostáticas contra danos oxidativos e genotóxicos, reduzindo o risco de transformação maligna.

Estudos epidemiológicos corroboram essas descobertas moleculares, demonstrando uma associação inversa entre níveis séricos de vitamina D e risco de diversos tipos de câncer, particularmente câncer colorretal, de mama e de próstata (Feldman et al., 2014). Uma meta-análise recente sugere que a correção da deficiência de vitamina D pode representar uma estratégia eficaz na prevenção primária do câncer, especialmente em populações de alto risco (Keum et al, 2019).

### 3.3. Mecanismos moleculares da ação anti-inflamatória da vitamina D

A vitamina D, particularmente em sua forma biologicamente ativa, o calcitriol (1,25-dihidroxitamina D3), exerce potentes efeitos anti-inflamatórios por meio de múltiplas vias moleculares. O mecanismo primário envolve a ligação do calcitriol ao receptor de vitamina D (VDR), que atua como um fator de transcrição nuclear capaz de regular a expressão de diversos genes associados à inflamação (Haussler et al., 2013), Quadro 03.

**Quadro 03:** Vias principais para a ação anti-inflamatória da vitamina D.

Via Calcitriol-VDR	Inibição da Via de Prostaglandinas	Modulação de Citocinas
O calcitriol liga-se ao receptor de vitamina D (VDR), formando um complexo que atua como fator de transcrição, regulando a expressão de genes envolvidos em processos inflamatórios.	Supressão da atividade da enzima ciclooxigenase (COX-2), reduzindo a produção de mediadores inflamatórios derivados do ácido araquidônico.	Inibição de citocinas pró-inflamatórias, especialmente IL-6, e estímulo à produção de citocinas anti-inflamatórias.

**Fonte:** As autoras.

Um dos mecanismos anti-inflamatórios mais importantes é a capacidade do calcitriol de inibir a via de prostaglandinas, por meio da supressão da ciclooxigenase-2 (COX-2). Feldman e Krishnan (2011) demonstraram que essa inibição resulta em redução significativa da produção de prostaglandina E2 (PGE2), um potente mediador inflamatório. Paralelamente, o calcitriol inibe a expressão e secreção de citocinas pró-inflamatórias, particularmente a interleucina-6 (IL-6), conforme documentado em estudos com células imunes e epiteliais (Zhang et al., 2013).

Outro mecanismo molecular relevante envolve a indução da expressão da MAPK (proteína quinase ativada por mitógeno) fosfatase-5, que desempenha papel crítico na desativação de vias de sinalização inflamatórias. Essa fosfatase impede a fosforilação e subsequente ativação de proteínas MAPK como p38 e JNK, que normalmente propagariam sinais inflamatórios (Wen; Qingsong, 2015). Além disso,

estudos recentes identificaram que o calcitriol pode inibir a ativação do fator nuclear kappa B (NF- $\kappa$ B), um regulador central da resposta inflamatória (Chen et al., 2019).

“A vitamina D representa um importante regulador da resposta imune inata e adaptativa, com potencial terapêutico significativo em condições inflamatórias crônicas” (Martens et al, 2020).

Estudos *in vitro* e *in vivo* evidenciam que a deficiência de vitamina D está associada a um estado pró-inflamatório, caracterizado por níveis elevados de proteína C-reativa (PCR), TNF- $\alpha$ , e interleucinas pró-inflamatórias. A suplementação de vitamina D em pacientes deficientes demonstrou reduzir significativamente esses marcadores inflamatórios (Cannell et al., 2015), corroborando seu papel modulador na resposta inflamatória sistêmica (Quadro 04).

**Quadro 04:** Principais mecanismos anti-inflamatórios promovidos pela vitamina D.

Mecanismo Anti-inflamatório	Efeito Molecular	Referência
Inibição da COX-2	Redução da produção de prostaglandinas.	Krishnan; Feldman, 2011
Supressão de IL-6	Diminuição de citocinas pró-inflamatórias.	Zhang et al., 2013
Inibição de NF- $\kappa$ B	Supressão da transcrição de genes inflamatórios.	Chen et al., 2013
Indução de MAPK fosfatase-5	Bloqueio da fosforilação de p38 e JNK.	Wöbke et al., 2015

**Fonte:** As autoras.

### 3.4. Cuidados preventivos para a manutenção da vitamina D

Estudos mostram que a vitamina D pode ser aumentada com a exposição repetida a radiação UV. O uso diário e regular do protetor solar, não interfere na produção da vitamina D, ainda assim, ocorre a síntese e com o uso do protetor com o fator de proteção ideal é possível se expor por mais tempo ao sol e com isso melhorar a produção de vitamina D (Passeron, 2019).

As doses diárias para prevenção da deficiência de vitamina D depende da idade, peso, hábitos diários do paciente, em relação à alimentação e também a exposição frequente ao sol. É realizado o exame laboratorial para analisar a concentração de 25(OH)D desse paciente, baseado no resultado do exame o paciente

será suplementado de acordo com a sua necessidade de concentração da vitamina D, podendo ser feita semanalmente ou diariamente. A terapia com suplementação de forma profilática, para os níveis de ingestão diária desses pacientes se classifica a partir de cada faixa etária. Por exemplo, bebês até 1 ano, faz a ingestão de 1.000 UI/dia, crianças até 10 anos, 2.000 UI/dia, adolescentes até 18 anos, adultos 19 ou mais com peso adequado, grávidas e lactantes, ingestão de 4.000UI/dia, adultos obesos ou com sobrepeso é feito ingestão de 10.000 UI/dia. Além disso, estudos mostram que é possível produzir vitamina D a partir de a radiação solar, porém é importante que se tenha cuidado para não haver uma exposição prolongada e causa algum dano a pele, crianças até 4 anos e bebês precisam ter um cuidado ainda maior com relação. Em períodos de inverno a radiação solar por ser reduzida, é importante fazer a ingestão de alimentos que são ricos em vitamina D, como carnes e peixes, porém só eles não são suficientes e com isso vem a importância do aumento da suplementação de vitamina D, e a regulação para absorção da vitamina D é feita também por meio do metabolismo de cálcio e fósforo (Pludowski, 2023).

### **3.5. Mecanismos da absorção intestinal de cálcio e fósforo mediados pela vitamina D**

A absorção intestinal de cálcio e fósforo é significativamente influenciada pela ação da vitamina D ativa ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ). Na ausência de níveis adequados de vitamina D, apenas 10-15% do cálcio dietético e aproximadamente 60% do fósforo são absorvidos pelo trato gastrointestinal. Com concentrações suficientes de calcitriol, essa absorção pode aumentar para 30-40% do cálcio e até 80% do fósforo ingerido, demonstrando o papel fundamental deste hormônio na homeostase mineral (Christakos et al, 2011; Doroudi et al, 2014).

O processo de absorção intestinal de cálcio mediado pela vitamina D ocorre principalmente no duodeno e jejuno proximal, por meio de três mecanismos distintos: transporte transcelular ativo, difusão passiva paracelular e vesicular. O transporte transcelular, predominante quando as concentrações lúmenais de cálcio são baixas, é o principal alvo da regulação pela vitamina D e envolve três etapas principais (Bouillon et al, 2019), Quadro 05:

**Quadro 05:** Etapas para a regulação da absorção de cálcio dependentes da Vitamina D.

Entrada Apical	Transporte Intracelular	Extrusão Basolateral
O calcitriol induz a expressão de canais de cálcio TRPV6 (e em menor grau TRPV5) na membrana apical dos enterócitos, permitindo a entrada de cálcio da luz intestinal para o citoplasma celular seguindo o gradiente eletroquímico.	Proteínas ligadoras de cálcio como calbindina-D9k são expressas sob estímulo da vitamina D, transportando o cálcio através do citosol e protegendo a célula da toxicidade causada por altas concentrações deste íon.	A vitamina D aumenta a expressão da bomba de cálcio PMCA1b e do trocador sódio-cálcio NCX1 na membrana basolateral, que exportam ativamente o cálcio para a circulação sanguínea.

**Fonte:** As autoras.

O calcitriol também induz a expressão de proteínas ligadoras de cálcio (como a calbindina-D9k) no citoplasma dos enterócitos, que facilitam o transporte intracelular de cálcio e protegem a célula contra possíveis efeitos tóxicos das altas concentrações deste íon. Finalmente, o cálcio é exportado para a circulação sanguínea através da membrana basolateral, por meio da bomba de cálcio PMCA1b (*plasma membrane calcium ATPase*) e do trocador sódio-cálcio NCX1, cuja expressão também é aumentada pela ação do calcitriol (Lichtenstein et al, 2024).

Quanto à absorção de fósforo, o calcitriol estimula a expressão de transportadores de fosfato dependentes de sódio (NaPi-IIb) na membrana apical dos enterócitos, principalmente no jejuno e íleo. Estes co-transportadores utilizam o gradiente de sódio para absorver fosfato da luz intestinal para o interior das células, de onde é posteriormente transportado para a circulação sanguínea. Diferentemente do cálcio, a absorção intestinal de fósforo é menos dependente da vitamina D, ocorrendo em grande parte por difusão passiva paracelular, especialmente quando as concentrações lúminais de fosfato são elevadas (Sabbagh et al., 2011).

Um estudo tem revelado uma complexa regulação do metabolismo do fósforo além da vitamina D, envolvendo hormônios como o FGF-23 (Fator de Crescimento de Fibroblastos 23) e a Klotho, que modulam tanto a absorção intestinal quanto a excreção renal de fosfato, coordenando-se com a ação da vitamina D para manter a

homeostase deste mineral essencial para a mineralização óssea, metabolismo energético e sinalização celular (Bian et al, 2017).

O equilíbrio entre a absorção de cálcio e fósforo é essencial, pois ambos os minerais são necessários em proporções adequadas para a mineralização óssea eficiente e prevenção de complicações como calcificações vasculares e teciduais. A vitamina D desempenha papel central neste equilíbrio, modulando a absorção intestinal destes minerais de acordo com as necessidades do organismo e em coordenação com outros sistemas hormonais (Bikle, 2014).

## CONSIDERAÇÕES

A síndrome metabólica é caracterizada por um conjunto de fatores de riscos que se manifestam em um indivíduo e aumentam as chances de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e Diabetes mellitus tipo 2. Caracterizada pela resistência à insulina, Hipertensão arterial, Obesidade e Dislipidemia. Pesquisas mostram que a vitamina D pode reduzir em 43% os distúrbios metabólicos, influência a sensibilidade à insulina, favorece a conversão da pró-insulina e reduz os níveis de marcadores inflamatórios. Sua deficiência pode aumentar a inflamação e reduzir a ação de proteínas (AMPK e SIRT1) do tecido adiposo que são importantes para estimular a “queima de gordura”. A vitamina D também possui um efeito protetor contra o câncer, dificultando o crescimento e disseminação, criando um ambiente menos favorável para a sobrevivência e multiplicação das células cancerígenas, impedindo que o câncer se espalhe para outros órgãos, atuando assim, como agente protetor, uma vez que ação do calcitriol demonstra potencial na proteção do DNA, na regulação do metabolismo do cálcio e fósforo e na inibição de proteínas pró-inflamatórias, contribuindo assim, para a redução de processos inflamatórios e de riscos oncológicos. Diante disso, compreender a importância da vitamina D e manter os níveis adequados no organismo é uma maneira estratégica para prevenção e promoção da saúde. É importante ressaltar sobre a necessidade de maiores investimentos em pesquisas científicas e políticas públicas destinadas ao favorecimento da conscientização da população sobre a vitamina D e exposição adequada ao sol, é fundamental o acompanhamento clínico adequado e realização de exames laboratoriais para o uso consciente e correto da vitamina D, evitando assim, o

consumo inadequado, a automedicação e toxicidade para o organismo por meio de superdoses.

## REFERÊNCIAS

ARAYICI M; BASBINAR Y; ELLIDOKUZ H. Vitamin D Intake, Serum 25-Hydroxyvitamin-D (25(OH)D) Levels, and Cancer Risk: A Comprehensive Meta-Analysis Including Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials and Observational Epidemiological Studies. **Nutrients**, v.15, n.12, p.2722, 2023. doi: 10.3390/nu15122722. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37375626/>. Acesso em: 06 de Ago de 2025.

ARGAN R.J. AL; ALQATARI S. G.; ALWAHEED, A.J. ; HASAN, M.A.; ALQAHTANI, S.Y.; AL SHUBBAR M.; ALNASSER A. H. ; ABBAS, S. M. AL; ALYOUSEF N. H. Vitamin D Deficiency in Obesity: Epidemiological Evidence, Biological Mechanisms, and Clinical Considerations. **Obesity Medicine**, 2025. <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2025.100680>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2451847625001009?via%3Dihub> Acesso em: 09 de Jun de 2025.

BAJBOUJ K; AL-ALI A; SHAFARIN J; SAHNOON L; SAWAN A; SHEHADA A; ELKHALIFA W; SABER-AYAD M; MUHAMMAD J; ELMOSELIHI A; GURAYA S; HAMAD M. Vitamin D Exerts Significant Antitumor Effects by Suppressing Vasculogenic Mimicry in Breast Cancer Cells. **Frontiers in Oncology**, v.12, p.918340, 2022. doi: 10.3389/fonc.2022.918340. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35747793/>. Acesso em: 10 de Jun de 2025.

BENDOTTI J;BIAMONTE E;LEPORATI P; GOGLIA U; RUGGERI R; GALLO M. Vitamin D Supplementation: Practical Advice in Different Clinical Settings, **Nutrients**, v.17, n.5, p.783, 2025. doi: 10.3390/nu17050783 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40077652/>. Acesso em: 15 de Jul de 2025.

BERRIDGE, M. J. Vitamin D and Depression: Cellular and Regulatory Mechanisms **Pharmacological Reviews**, v. 69, n.2, p.80-92. 2017. doi: 10.1124/pr.116.013227. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28202503/> Acesso em: 15 de Jul de 2025.

BIAN A; XING C; CHANG HU M. Alpha Klotho and phosphate homeostasis. **Journal of Endocrinological Investigation**, v.37, n.11, p. 1121–1126, 2014. doi: 10.1007/s40618-014-0158-6. , Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4485939/>. Acesso em: 17 de Abril de 2025.

BIKLE D. Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications, **Chemistry and Biology**, v.21, n.3, p.319–329, 2014. doi:10.1016/j.chembiol.2013.12.016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24529992/>. Acesso em: 23 de Maio de 2025.

BIKLE, D. D. Extraskelatal actions of vitamin D (Review). **Annals of the New York Academy of Sciences**, v.1376, n.1,p.29-52, 2016. <https://doi.org/10.1111/nyas.13219>. Disponível em: <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/toc/17496632/2016/1376/1>. Acesso em: 23 de Maio de 2025.

BOUILLON R; BISCHOFF-FERRARI H; WILLETT W. Vitamin D and Health: Perspectives From Mice and Man, **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 23, n.7, p.974-979, 2008. doi: 10.1359/JBMR.080420, Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18442312/>. Acesso em: 17 de Jun de 2025.

BROZYNA A; HOFFMAN R; SLOMINSKI A. Relevance of Vitamin D in Melanoma Development, Progression and Therapy. **Anticancer Research**, v.40, n.1, p. 473–489, 2020. doi:



10.21873/anticancerres.13976. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6948187/>. Acesso em: 04 de Ago de 2025.

CAMPERI, A; PIN, F; COSTAMAGNA D; et al. Vitamin D and VDR in cancer cachexia and muscle regeneration. **Oncotarget**, v. 21, n.8(13), p.21778–21793, 2017. doi: [10.18632/oncotarget.15583](https://doi.org/10.18632/oncotarget.15583). Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5400623/> Acesso em: 04 de Ago de 2025.

CANNELL J. J., GRANT W. B., HOLICK M. F. Vitamin D and inflammation. **Dermatoendocrinol**, v. 29, n.6(1), p.e983401, 2015. doi: [10.4161/19381980.2014.983401](https://doi.org/10.4161/19381980.2014.983401). eCollection. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26413186/> Acesso em: 05 de Ago de 2025.

CHANG E; KIM Y. Macrophage infiltration and decreased AMPK/SIRT1 Vitamin D deficiency worsens adipose tissue Activity in obese rats. **Nutrients**, v.9, n. 4, p.338, 2017. doi: [10.3390/nu9040338](https://doi.org/10.3390/nu9040338). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28353634/> Acesso em: 15 de Jul de 2025.

CHEN L; CHIEN C; KUO S; YU C; LIN C; CHIEN R. Low vitamin D level was associated with metabolic syndrome and high leptin level in subjects with nonalcoholic fatty liver disease: a community-based study. **BMC Gastroenterology**, v.19, n.1, p.126. 2019. doi: [10.1186/s12876-019-1040-y](https://doi.org/10.1186/s12876-019-1040-y). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31311491/>. Acesso em: 15 de Ago de 2025.

CHRISTAKOS S.; DHAWAN P., PORTA A.; MADY L. J.; SETH T. Vitamin D and intestinal calcium absorption, **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 5, n. 347, p. 25-29, 2011. doi: [10.1016/j.mce.2011.05.038](https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.05.038). Disponível em: [http:// https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21664413/](http://https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21664413/). Acesso em: 10 de Maio de 2025.

CIOCARLIE T; MOTOFELEAA; MOTOFELEA N; DUTU A; CRACIUN A; COSTACHESCU D; ROI C; SILAGHI C; CRINTEAA. Exploring the Role of Vitamin D, Vitamin D-Dependent Proteins, and Vitamin D Receptor Gene Variation in Lung Cancer Risk. **International Journal of Molecular Sciences**, v.25, n.12, p.6664, 2024. doi: [10.3390/ijms25126664](https://doi.org/10.3390/ijms25126664). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38928369/>. Acesso em: 23 de Maio de 2025.

COPERCHINI F; GRECO A; CROCE L; PIGNATTI P; MUZZA M; PETROSINO E; TELITI M; MAGRI F; ROTONDI M. Canagliflozin reduces thyroid cancer cells migration *in vitro* by inhibiting CXCL8 and CCL2: An additional anti-tumor effect of the drug. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v.170 n.2024 p.115974, 2024. doi: [10.1016/j.biopha.2023.115974](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115974). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38056240/>. Acesso em: 23 de Maio de 2025.

D'AMELIO P. Vitamin D deficiency and risk of metabolic diseases Aging Male Syndrome. **The world journal of men's health**, v.39, n.2, p.291–301, 2021. doi: [10.5534/wjmh.200189](https://doi.org/10.5534/wjmh.200189). Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7994656/>. Acesso em: 17 de Set de 2025.

DASHTI F.; MOUSAVI S.; LARIJANI B.; ESMAILLADEH A. Effects of vitamin D supplementation on inflammatory biomarkers in patients with abnormal glycemic homeostasis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Pharmacological Research**, v. 170, p.105727, 2021. doi: [10.1016/j.phrs.2021.105727](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105727). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34126229/>. Acesso em: 26 de Maio de 2025.

DELUCA, H. F. Overview of general active mechanisms of 1,25-dihydroxyvitamin D3. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v.431, n.1, p. 4-10, 2004. Disponível em: [https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872017000700907&lng=en&nrm=iso&tlng=en](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872017000700907&lng=en&nrm=iso&tlng=en). Acesso em: 24 de Jun de 2025.

DOROUDI, M.; BOYAN, B.; SCHWARTZ, Z. Rapid 1 $\alpha$ ,25(OH) $_2$ D $_3$  membrane-mediated activation of Ca $^{2+}$ /calmodulin-dependent protein kinase II in growth plate chondrocytes requires Pdia3, PLAA and caveolae. **Connective Tissue Research**, v.55, n.S1, p.125-128, 2014. doi: [10.3109/03008207.2014.923882](https://doi.org/10.3109/03008207.2014.923882). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25158196/> Acesso em: 02 de Jun de 2025.

FELDMAN, D.; KRISHNAN, A.; SWAMI, S.; GIOVANNUCCI, E.; FELDMAN, B. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. **Nature Reviews Cancer**, v.14, n.5, p.342-57, 2014. doi: 10.1038/nrc3691. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24705652/>. Acesso em: 04 de Ago de 2025.

FIAMENGHI, V.; MELLO, E. Vitamin D deficiency in children and adolescents with obesity: a meta-analysis. **Journal of pediatrics**, v.97 n.3 p.273-279, 2021. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.08.006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28353634/>. Acesso em: 15 de Jul de 2025.

FILGUEIRAS, M.; SUHETT, L.; SILVA, M.; ROCHA, N.; NOVAES, J. Lower vitamin D intake is associated with low HDL cholesterol and vitamin D insufficiency/deficiency in Brazilian children. **Public Health Nutrition**, v.21,n.11, p. 2004–2012, 2018. doi: 10.1017/S1368980018000204. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10260741/>. Acesso em: 25 de Maio de 2025.

HAJJ, C.; CHARDIGNY J.M.; BOIRIE, Y.; YAMMINE, K.; HELOU M.; WALRAND, S. Effect of Vitamin D Treatment on Glucose Homeostasis and Metabolism in Lebanese Older Adults: A Randomized Controlled Trial. **The Journal of nutrition, health and aging**, v.22, n.9, p.1128–1132, 2018. doi: 10.1007/s12603-018-1083-8. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12275545/>. Acesso em: 25 de Maio de 2025.

HAUSSLER, M. R ; WHITFIELD, G K. ; KANEKO, I. ; HAUSSLER, C. A ; HSIEH, D.. ; HSIEH, J-C.; JURUTKA, P. W.Molecular mechanisms of vitamin D action. **Calcified tissue international**, v. 92, n.2, p.77-98, 2013. doi: 10.1007/s00223-012-9619-0. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22782502/>. Acesso em: 16 de Jun de 2025.

HSIA, D.; NELSON, J.; VICKERY, E.; RASOULI, N.; LEBLANC, E.; KIM, S.; BRODSKY, I.; PRATLEY, R.; DAWSON-HUGHES, B.; PITTAS, A. Effect of vitamin D on regression to normal glucose regulation and individual glycemic measures: A secondary analysis among participants adherent to the trial protocol in the randomized clinical trial vitamin D and type 2 diabetes (D2d) study. **Diabetes Clinical Research**, v. 202 p.1-20, 2023. doi: 10.1016/j.diabres.2023.110792. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37343726/>. Acesso em: 16 de Jun de 2025.

JAMALI, N.; SORENSON, C.; SHEIBANI, N. Vitamin D and regulation of vascular cell function. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v.314, n.4, p.753-765, 2018. doi: 10.1152/ajpheart.00319.2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29351464/>. Acesso em: 04 de Ago de 2025.

JEON, S.; SHIN, E. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. **Experimental & Molecular Medicine**, v.50, n.4, p.20, 2018. doi: 10.1038/s12276-018-0038-9. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5938036/>. Acesso em: 24 de Maio de 2025.

KEUM, N.; LEE, D. H.; GREENWOOD, D. C. ; MANSON J. E.; GIOVANNUCCI, E. Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. **Annals of oncology**, v.1, n.30(5), p.733-743, 2019. doi: 10.1093/annonc/mdz059. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30796437/>. Acesso em: 24 de Maio de 2025.

LICHTENSTEIN, A. et. al, Vitamin D: extraosseous actions and rational use, **Brazilian Medical Association**, v.59, n.5, p.495-506, 2013. doi: 10.1016/j.ramb.2013.05.002. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/syGpLGbWwrmZPW7ybHGJSL/?format=html&lang=pt>. Acesso em: 12 de Maio de 2025.

MARTENS, P-J; GYSEMANS, C; VERSTUYF, A.; MATHIEU, C. Vitamin D's Effect on Immune Function. **Nutrients**. v. 28, n.12(5), p.1248, 2020, doi: 10.3390/nu12051248. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32353972/>. Acesso em: 28 de Maio de 2025.

MAROUFI, N.; PEZESHGI, P.; MORTEZANIA, Z.; POURMOHAMMAD P; EFTEKHARI R; MORADZADEH M; VAHEDIAN V; NOURI M. Association between vitamin D deficiency and prevalence of metabolic syndrome in the female population: a systematic review. **Hormone molecular biology and**

**clinical investigation**, v.41 n.4, 2020. doi: 10.1515/hmbci-2020-0033. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32986612/>. Acesso em: 17 de Set de 2025.

MIZWICKI, M.; NORMAN, A. The vitamin D and sterol receptor ensemble model offers unique insights into genomic and rapid-response signaling, **Science Signaling**, v.2, n.75, p.1-15, 2009. doi: 10.1126/scisignal.275re4. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19531804/>. Acesso em: 02 de Jun de 2025.

MOUSAVI, S. E.; AMINI, H., HEYDARPOUR, P.; , F.; AMINI, GODDERIS, L.. Air pollution, environmental chemicals, and smoking may trigger vitamin D deficiency: Evidence and potential mechanisms. **Environment International**, v. 122, p. 67 – 90, 2019. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412018321263>. Acessado em: 02 de Jun de 2025.

OLIVEIRA, M.; FAERSTEIN, E.; KOURY, J.; PEREIRA-MANFRO, W.; MILAGRES, L.; NETO, J.; BEZERRA, F. Vitamin D is directly associated with favorable glycemic, lipid, and inflammatory profiles in individuals with at least one component of metabolic syndrome irrespective of total adiposity: Pró-Saúde Study, Brazil. **Nutrition Research**, v.96, p.1-8, 2021. doi: 10.1016/j.nutres.2021.10.002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34890855/>. Acesso em: 10 de Ago de 2025.

OKAN, F.; OKAN, S.; ZINCIR, H. Effect of Sunlight Exposure on Vitamin D Status of Individuals Living in a Nursing Home and Their Own Homes. **Journal of Clinical Densitometry**, v.23 n.1 p.21-28, 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2018.12.005> Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30655188/> Acesso em: 15 de Jul de 2025.

OKAN, F.; ZINCIR, H.; DEVECI, K. The Effect of Sun Light Exposure to the Level of Vitamin D in Elderly People Living in Nursing Home. **Journal of Clinical Densitometry**, v.25, n.2, p.261-271, 2022. doi: 10.1016/j.jocd.2021.03.006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33888407/> . Acesso em: 15 de Jul de 2025.

PASSERON, T.; BOUILLON, R.; CALLENDER, V.; CESTARI, T.; DIEPGEN, T.L.; GREEN, A.C.; VAN D.; POLS, J.C.; BERNARD, B.A.; LY F.; BERNERD, F.; MARROT, L.; NIELSEN, M.; VERSCHOORE, M.; JABLONSKI, N.G.; YOUNG, A.R. Sunscreen photoprotection and vitamin D status. **British Journal of Dermatology**, v.181, n.5, p.916–931, 2019. doi: 10.1111/bjd.17992. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6899926/>. Acesso em: 14 de Jun de 2025.

PEREIRA-SANTOS, M.; SANTOS, J.; CARVALHO, G.; SANTOS, D.; OLIVEIRA, A. Epidemiology of vitamin D insufficiency and deficiency in a population in a sunny country: Geospatial meta-analysis in Brazil. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v.59, n.13, p. 2102-2109. 2019. doi: 10.1080/10408398.2018.1437711. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29420062/>. Acesso em: 15 de Jul de 2025.

PIKE, J.W.; CHRISTAKOS, S. Biology and Mechanisms of Action of the Vitamin D Hormone. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 46, n.4, p.815-843, 2017. doi: 10.1016/j.ecl.2017.07.001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29080638/> Acesso em: 15 de Jul de 2025.

PLUDOWSKI, P; HOLICK, M; GRANT, W, KONSTANTYNOWICZ, J; MASCARENHAS M; HAQ A; ET. AL. Vitamin D supplementation guidelines. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v.175, n. p.125-135, 2018. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.01.021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28216084/>. Acesso em: 19 de Jun de 2025.

PLUDOWSKI, P. Supplementing Vitamin D in Different Patient Groups to Reduce Deficiency. **Nutrients**, v.15, n.17, p.3725. 2023. doi: 10.3390/nu15173725. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10489803/>. Acesso em: 15 de Jul de 2025.

REITER, R.; CHUFFA, L.; SIMÃO, V.; GIMÉNEZ, V.; LAS HERAS, N.; SPANDIDOS, D.; MANUCHA, W. Melatonin and vitamin D as potential synergistic adjuvants for cancer therapy (Review). **international**

**journal of oncology**, v.65, n.6, p.114, 2024. doi: 10.3892/ijo.2024.5702. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39450562/>. Acesso em: 04 de Ago de 2025.

SABBAGH, Y. et al. Intestinal Phosphate Transport. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v.18, n.2, p.85-90, 2011. doi: 10.1053/j.ackd.2010.11.004, Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21406292/>. Acesso em: 15 de abr de 2025.

WANG, D.; ZHEN, S.; YIN, Y.; XIANG, J.; WEI, Y.; MA, Y.; WANG, L.; LIU, G. Vitamin D and Atherosclerosis: Unraveling the Impact on Macrophage Function. **Molecular Nutrition & Food Research**, v.68, n.14, 2024. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202300867> Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/journal/16134133>. Acesso em: 15 de abr de 2025.

WEN, Z.; QINGSONG, W. Vitamin D suppresses lipopolysaccharide-induced inflammatory response in vascular smooth muscle cells via inhibition of the p38 MAPK signaling pathway. **An International Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 74, n. 3, 2019. Doi <https://doi.org/10.1691/ph.2019.8818>. Disponível em: <https://www.ingentaconnect.com/content/govi/pharmaz/2019/00000074/00000003/art00009> Acesso em: 15 de abr de 2025.

WU, J.; ATKINS, A.; DOWNES, M.; WEI, Z. Vitamin D in Diabetes: Uncovering the Sunshine Hormone's Role in Glucose Metabolism and Beyond. **Nutrients**, v.15, n.8, p.1997, 2023. doi: 10.3390/nu15081997. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37111216/>. Acesso em: 15 de Jun de 2025.

SANTOS, J. V.; CLOSS, V. E.; CASTANHO, V. C.; CANUTO, R.; HAGEN, M. E. K. Open-access Brazilian older adults' vitamin D insufficiency and deficiency: a systematic review and meta-analysis. **Ciências & Saúde Coletiva**, v.30, n.04, Apr 2025. <https://doi.org/10.1590/1413-81232025304.08072023>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/D7pqTs8X6pFrMQGS7y4xgxK/?format=html&lang=en> / Acesso em: 15 de Nov de 2025.

SHARIF-ASKARI, F.; SHARIF-ASKARI, N.; HALWANI, R.; ABUSNANA, S.; HAMOUDI, R.; SULAIMAN, N. HDL-C dyslipidemia and increased serum levels Low serum vitamin D levels are associated with thrombomodulin levels in insulin-resistant patients Individuals. **Diabetes Metab Syndr Obes**, v.12, n.13, p.1599-1607, 2020. doi: 10.2147/DMSO.S245742. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7231785/>. Acesso em: 25 de Mai de 2025.

SHEN, H.; LIN, Y.; ZHANG, J.; ZHANG, Y.; LIU, P.; ZENG, H.; YU, M.; CHEN, X.; NING, L.; MAO, X.; CEN, L.; YU C.; XU C. Vitamin D receptor targets hepatocyte nuclear factor 4α and mediates protective effects of vitamin D in nonalcoholic fatty liver disease. **Journal of Biological Chemistry**, v.295, n.12, p.3891-3905, 2020. doi: 10.1074/jbc.RA119.011487. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32051143/>. Acesso em: 15 de Ago de 2025.

SCHMITT, E.B.; NAHAS-NETO, J.; BUELONI-DIAS, F.; POLONI, P.F.; ORSATTI, C.L.; PETRI-NAHAS, E.A. Vitamin D deficiency is associated with metabolic syndrome in post menopausal women. **Maturitas**, v. 107, p.97–102, 2017. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.10.011, 2018. Acesso em: 25 de Maio de 2025.

SIRAJUDEEN S; SHAH I; MENHALI A. A Narrative Role of Vitamin D and Its Receptor: With Current Evidence on the Gastric Tissues. **International Journal of Molecular Sciences**, v.20, n.15, p.3832, 2019. doi: 10.3390/ijms20153832. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31387330/>. Acesso em: 06 de Ago de 2025.

TAVERA-MENDOZ, L.E.; WESTERLING T.; LIBBY E. Vitamin D receptor regulates autophagy in the normal mammary gland and in luminal breast cancer cells. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 14, n.114(11), p.E2186-E2194. 2017. doi: 10.1073/pnas.1615015114. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28242709/> Acesso em: 06 de Ago de 2025.

VAUGHAN-SHAW P; BUIJS L; BLACKMUR J; THEODORATOU E; ZGAGA L; DIN F; FARRINGTON S; DUNLOP M .The effect of vitamin D supplementation on survival in patients with colorectal cancer:

systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. **British Journal of Cancer**, v.123, n.11, p.1705-1712, 2020. doi: 10.1038/s41416-020-01060-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32929196/>. Acesso em: 04 de Ago de 2025.

WIMALAWANSA, S. J. Vitamin D's Impact on Cancer Incidence and Mortality: A Systematic Review, CardioMetabolic & Endocrine Institute. **Nutrients**, v. 17, n.14, p. 2333, 2025. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu17142333>. Acesso em: 04 de Ago de 2025.

XU, SHEN; ZHANG, ZHI-HUI, FU, LIN, et al. Calcitriol inhibits migration and invasion of renal cell carcinoma cells by suppressing Smad2/3-, STAT3- and  $\beta$ -catenin-mediated epithelial-mesenchymal transition. **cancer and science**, v.111, n.1, p.59-71, 2020, doi: 10.1111/cas.14237. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31729097/> Acesso em: 04 de Ago de 2025.

ZHANG X; MENG H; SUN X; XU L; ZHANG L; SHI D; FENG X; LU R; CHEN Z. Elevation of vitamin D-binding protein levels in the plasma of patients with generalized aggressive periodontitis. **Journal of periodontal research**, v.48, n.1, p.74-79, 2013. Disponível em: doi: 10.1111/j.1600-0765.2012.01505.x. Acesso em: 04 de Ago de 2025.

ZEMLIN, C; ALTMAYER L; LANG M; et al. Course of Vitamin D Levels in Newly Diagnosed Non-Metastatic Breast Cancer Patients over One Year with Quarterly Controls and Substitution. **Nutrients**, v. 15, n.16(6), p. 854. 2024. doi: 10.3390/nu16060854. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38542765/> Acesso em: 06 de Ago de 2025.

ZMIJEWSKI M. Vitamin D and Human Health. **International Journal of Molecular Sciences**, v.20, n.1, p.145, 2019. doi: 10.3390/ijms20010145. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6337085/>. Acesso em: 06 de Ago de 2025.