

Vitamina D: para quem e como prescrever?

BRUNA COELHO GALVÃO MARINHO^{1,2} , PEDRO PAULO MARTINS ALVARENGA² , LORENA FERNANDES MAIS² , MARIA MARTA SARQUIS SOARES^{1,3} 

¹HOSPITAL FELÍCIO ROCHO, BELO HORIZONTE, MINAS GERAIS, BRASIL

²FHEMIG (FUNDAÇÃO HOSPITALAR DO ESTADO DE MINAS GERAIS), BELO HORIZONTE, MINAS GERAIS, BRASIL.

³FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS, BELO HORIZONTE, MINAS GERAIS, BRASIL.

AUTOR CORRESPONDENTE:

BRUNA COELHO GALVÃO MARINHO

HOSPITAL FELÍCIO ROCHO

AV. DO CONTORNO, 9530

CEP 30110-934, BARRO PRETO, BELO HORIZONTE/MG

EMAIL: BRUNAGALVAOENDO@GMAIL.COM

RESUMO

A vitamina D é um pré-hormônio essencial na homeostase do cálcio e no metabolismo ósseo que pode ser obtida pela síntese na pele, por exposição solar, e por meio de alimentos, como peixes gordurosos. Após ser sintetizada ou ingerida, passa por processos de hidroxilação no fígado e nos rins, formando calcitriol, a forma ativa da vitamina. A vitamina D influencia a absorção de cálcio e tem impacto no sistema imunológico.

A deficiência de vitamina D é comum, especialmente em idosos, pessoas com baixa exposição ao sol e naquelas com doenças osteometabólicas. A hipovitaminose D está associada a condições como osteoporose, osteomalácia e aumento de risco de quedas e fraturas. Pacientes com doenças renais crônicas são particularmente suscetíveis, uma vez que essa condição afeta a síntese e a função da vitamina D.

A literatura médica tem discutido sobre os níveis ideais de vitamina D, assim como sobre a população alvo para sua suplementação. A Endocrine Society sugere que indivíduos saudáveis entre 19 e 74 anos não necessitam de suplementação ou testes frequentes de 25(OH)D, a menos que apresentem fatores de risco.

A suplementação empírica de vitamina D é recomendada especialmente para idosos acima de 75 anos, devido à sua eficácia em reduzir a mortalidade e o risco de fraturas. Pacientes com doenças osteometabólicas, como osteoporose, devem dosar a 25(OH)D e suplementar, se necessário. A administração de grandes doses intermitentes pode levar a alguns riscos, como aumento de quedas e fraturas, e não é indicada, sendo preferível o uso diário ou semanal em doses menores.

Palavras-chave: vitamina D, calcifediol, calcitriol, osteoporose, doenças osteometabólicas, deficiência, suplementação.

Mensagens principais

- O papel músculo esquelético da vitamina D está bem estabelecido. A saúde óssea depende de adequações de minerais como o cálcio, sendo a vitamina D essencial para mineralização óssea;
- Todos os ensaios clínicos pivotais das drogas hoje utilizadas no tratamento de osteoporose, utilizaram suplementação de cálcio e vitamina D. Apesar de vivermos em país tropical, em várias regiões brasileiras, estudos evidenciaram níveis de vitamina D inadequados para o tratamento de osteoporose;

- A suplementação de vitamina D, com doses pequenas e diárias, é recomendada no tratamento da osteoporose com o objetivo de manter o nível sérico de 25(OH)D de 30ng/mL até 50 ng/mL, evitando hiperparatireoidismo secundário, que levaria à perda de massa óssea. Doses elevadas de vitamina D, com intervalos maiores que 1 semana estão associadas a quedas e aumento de fraturas e devem ser evitadas.

INTRODUÇÃO

A vitamina D não é uma vitamina verdadeira (definida como um nutriente que não pode ser sintetizado pelo organismo). Conceitualmente, é um pré-hormônio e é fundamental na homeostase do cálcio e, consequentemente, no metabolismo ósseo. A vitamina D pode ser obtida através da síntese endógena que se inicia na pele com a exposição à luz solar (principal fonte para a maioria das pessoas) ou através de alguns alimentos. Pequenas quantidades desta vitamina são encontradas especialmente em peixes gordurosos, como salmão, atum, cavala e óleo de bacalhau, pouco comuns nos hábitos alimentares da maioria das pessoas, tornando a disponibilidade da vitamina D na dieta pequena¹.

A vitamina D sintetizada na pele ou ingerida é transportada na circulação pela proteína ligadora de vitamina D (VDBP – *vitamin D binding protein*), alcança a circulação portal e chega ao parênquima hepático, onde ocorre a primeira hidroxilação, formando a 25-OH-vitamina D [25(OH)D] ou calcifediol. Já no tecido renal, há uma segunda hidroxilação, formando a 1,25-(OH)₂-vitamina D [1,25(OH)₂D] ou calcitriol. A 25(OH)D reflete os “estoques” de vitamina D no organismo, enquanto a 1,25(OH)₂D é a forma metabolicamente ativa. Esse processo é rigorosamente regulado, com a presença de mecanismos compensatórios para evitar níveis elevados que possam predispor à toxicidade¹.

Diversas vias hormonais podem também impactar na homeostase da vitamina D, como: (1) o PTH, que regula negativamente o mRNA da 24-hidroxilase, enzima importante na inativação da 25(OH) vitamina D, afetando sua estabilidade², (2) a prolactina, que poderia promover o aumento renal na 1,25(OH)₂³, e (3) o hipertireoidismo, que pode diminuir a concentração da 1,25(OH)₂D⁴.

A ação da vitamina D é mediada pelo receptor de vitamina D (vDR) presente em vários tecidos. O vDR regula a diferenciação celular e a expressão gênica em muitos tipos de células, incluindo aquelas do sistema imunológico. O papel fisiológico mais bem estabelecido do vDR é o de promover a absorção intestinal de cálcio, fundamental para manter a homeostase mineral e esquelética. Importante lembrar que os efeitos esqueléticos da vitamina D dependem de uma adequada ingestão de cálcio.

DEFICIÊNCIA X SUFICIÊNCIA DE VITAMINA D – PARADIGMAS

A deficiência de vitamina D tem consequências clínicas significativas para os tecidos ósseo e muscular, predispondo a osteoporose e osteomalácia, além de aumentar o risco de quedas e fraturas.

Os principais grupos de risco para hipovitaminose D e, portanto, as pessoas que poderiam se beneficiar da dosagem de 25(OH)D são:

- Idosos acima de ou igual a 75 anos;
- Indivíduos que não se expõem ao sol ou que tenham contraindicação à exposição solar;
- Indivíduos com fraturas ou quedas recorrentes;
- Gestantes e lactantes;
- Pacientes com osteoporose (primária e secundária);
- Pacientes com doenças osteometabólicas (como raquitismo, osteomalácia ou hiperparatireoidismo);
- Portadores de doença renal crônica;

- Pacientes com síndromes de má-absorção (doença inflamatória intestinal ou após cirurgia bariátrica);
- Usuários de medicações que possam interferir com a formação e/ou degradação da vitamina D (anti-convulsivantes, glicocorticoides e terapia antirretroviral)⁵.

Em particular, pacientes portadores de doença renal crônica (DRC) estágio 3A a 5 (dialíticos ou não) devem ser monitorizados, uma vez que níveis abaixo de 30 ng/mL associam-se ao hiperparatireoidismo secundário e baixa densidade óssea, devendo sua periodicidade ser individualizada. Além disso, a hipovitaminose nesses pacientes tem sido associada a fraqueza muscular, calcificações vasculares e hipertrofia de ventrículo esquerdo. A idade avançada, presença de proteinúria, obesidade, diabetes mellitus e a redução da reabsorção tubular de 25(OH)D são alguns dos fatores de risco nesta população⁶.

Não há evidências que justifiquem a solicitação de 25(OH)D para a população adulta saudável; portanto, a triagem populacional indiscriminada não é indicada⁵.

A Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia e a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial, em 2017, recomendou que os valores ideais da 25(OH)D para a população em geral devia ser estratificado de acordo com a idade e as características clínicas individuais:

- População saudável (até 60 anos): Acima de 20 ng/mL;
- Grupos de risco (idosos, gestantes, lactantes, pacientes com raquitismo/osteomalácia, osteoporose, pacientes com história de quedas e fraturas, causas secundárias de osteoporose, hiperparatireoidismo, doenças inflamatórias, doenças autoimunes, doença renal crônica (DRC) e síndromes de má-absorção: entre 30 e 60 ng/mL.

- Valores acima de 100 ng/mL trazem risco de toxicidade, hipercalcemia e hipercalcúria⁵.

O limite mais apropriado de 25(OH)D para distinguir concentrações inaceitavelmente baixas de concentrações confiáveis permanece controverso. Tais propostas de limite têm sido amplamente baseadas em estudos observacionais, que fornecem evidências menos robustas em comparação com ensaios clínicos randomizados. Recentemente, a *Endocrine Society* (Sociedade de Endocrinologia dos Estados Unidos) publicou uma diretriz em que não endossa mais valores que definiam quadros de suficiência [25(OH)D maior ou igual a 30 ng/mL], insuficiência [25(OH)D entre 20 e 30 ng/mL] ou deficiência [25(OH)D menor que 20 ng/mL] de vitamina D⁷. A posição atual da *Endocrine Society* em relação à utilidade clínica dos limiares de 25(OH)D em pessoas saudáveis é de humildade, refletindo seu desejo de seguir as melhores evidências científicas disponíveis, mesmo quando isso significa reverter posições de longa data, defendendo pesquisas adicionais para avaliar quais os valores de 25(OH)D irão prever benefícios com a suplementação de vitamina D⁸.

PREVENÇÃO

Atualmente, a *Endocrine Society* recomenda a suplementação empírica de vitamina D para pessoas saudáveis com 75 anos ou mais devido ao seu potencial benefício em reduzir mortalidade, sem necessidade ou indicação de dosagem de 25(OH)D. No entanto, não foi recomendada nem suplementação empírica de vitamina D nem dosagem de 25(OH)D para pessoas saudáveis com idade entre 19 e 74 anos por ausência de benefício comprovado⁷.

Uma revisão da Cochrane publicada em 2014, com 11 estudos envolvendo mais de 27.000 pacientes, já mostrava que a vitamina D por si só não preveniu fraturas de quadril ou quaisquer fraturas (esta última

baseada em 15 estudos incluindo mais de 28.000 pacientes). Por outro lado, a combinação de vitamina D e cálcio reduziu a incidência de fraturas de quadril em 16%, com base em 9 estudos em quase 50.000 pacientes, e o risco de quaisquer fraturas em 5%, segundo 10 estudos envolvendo quase 50.000 pacientes. Além disso, a redução do risco de fraturas demonstrou ser mais importante em pacientes institucionalizados, tanto para o quadril quanto para quaisquer fraturas. No entanto, mesmo em pacientes institucionalizados, a redução da incidência de fraturas parece depender dos níveis séricos basais de 25(OH)D⁹.

No estudo VITAL, realizado em mais de 25.000 indivíduos seguidos por uma média de 5,3 anos, a suplementação de vitamina D não resultou num risco significativamente menor de fraturas do que o placebo entre adultos de meia idade e idosos (idade média 67,1±7,1 anos), saudáveis. Neste estudo, com apenas 7 contra 8 fraturas nos 401 pacientes com 25(OH)D basal abaixo de 12 ng/mL, não se pode concluir sobre se há benefício na suplementação em pacientes com deficiência de vitamina D¹⁰.

Em uma análise de base populacional em modelo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, pacientes australianos com idades entre 60 e 84 anos foram seguidos por até 5 anos e divididos em dois grupos: placebo e intervenção com suplementação oral de vitamina D (60.000 UI por mês). Os pacientes foram randomizados na proporção de 1:1, com avaliação de fratura através de informações em banco de dados, com subanálises de fraturas vertebrais e não vertebrais, como quadril, punho e úmero proximal. Durante o seguimento do estudo, 568 (5,6%) participantes no grupo da vitamina D e 603 (5,9%) no grupo do placebo tiveram uma ou mais fraturas, sem efeito geral no risco de fratura (risco relativo [RR] 0,94 [IC 95% 0,84–1,06]). No entanto, o RR para fraturas totais pareceu diminuir com o aumento do

tempo de acompanhamento, e consequentemente, intervenção. Esses achados podem sugerir um efeito a longo prazo da suplementação mensal na redução da incidência de fraturas¹¹.

De maneira congruente ao impacto positivo na saúde esquelética, a vitamina D também apresenta papel fundamental no tecido muscular, contribuindo para a força muscular e função neuromuscular, aspectos cruciais na prevenção de quedas¹², além do impacto conhecido do papel na regulação do cálcio, íon fundamental na contração muscular¹³. Sendo assim, diversos ensaios clínicos mostraram evidências positivas do uso da vitamina D na prevenção de quedas em pacientes com seus níveis baixos. Nesses estudos, o risco de queda alcançou resultados positivos em até 43% dos pacientes¹⁴. Da mesma forma, essa observação foi confirmada em outra meta-análise na qual foi obtida uma redução de 15% no risco de quedas quando 90% da população tinha um nível basal de vitamina D abaixo de 30ng/ml¹⁵. Esses dados por sua vez não são encontrados na população com níveis adequados de vitamina D. Mesmo em grandes estudos, não foram encontrados dados positivos da suplementação de vitamina D em pacientes com valores adequados de 25(OH)D¹⁶⁻¹⁸.

Para pacientes acima de 75 anos, a suplementação empírica de vitamina D está indicada. Dados norte americanos sugerem uma prevalência de até 20% de níveis baixos de vitamina D em pacientes acima de 80 anos (25(OH)D <20ng/dL), com impacto em aumento no risco de fraturas, quedas e infecções respiratórias, condições que contribuem significativamente para a morbidade e mortalidade nos idosos¹⁹. As novas recomendações para a suplementação empírica levaram em consideração análises de diversos ensaios clínicos, com avaliações de impacto nos riscos acima citados, além da avaliação na mortalidade nesse subgrupo. Foram incluídos 25 ensaios clínicos (49.879

participantes) que relataram o efeito da vitamina D na mortalidade por todas as causas. A maioria dos trabalhos incluíram o uso de colecalciferol, com ou sem associação ao cálcio, e, em sua grande maioria, com doses diárias. A duração do acompanhamento variou de 12 semanas a 7 anos, com uma mediana de 2 anos. A meta-análise sugeriu uma redução da mortalidade em comparação ao placebo (RR 0,96 [IC de 95%, 0,93-1,00]), com efeito absoluto estimado de 6 mortes para cada 1.000 pessoas. Considerando o efeito sobre mortalidade e riscos mínimos, a *Endocrine Society* embasou essa nova recomendação. Além disso, os autores consideraram a suplementação com baixo custo e fácil implementação⁷.

Diante da falta de evidências robustas acerca dos benefícios da suplementação de vitamina D para a população saudável dos 18 aos 74 anos, deve-se seguir, para esta população, as recomendações da *Endocrine Society* de ingestão diária recomendada estabelecidas pelo *Institute of Medicine* (IOF) dos Estados Unidos (Tabela 1). A suplementação empírica de vitamina D é a ingestão de vitamina D, geralmente em cápsulas, comprimidos ou gotas (mas também em alimentos fortificados), além da Ingestão Diária Recomendada, que é implementada sem dosar a 25(OH)D, e está indicada, na população saudável, em menores de 18 anos (por seu potencial benefício em reduzir infecções do trato respiratório) e em pessoas com 75 anos ou mais (por seu potencial benefício em reduzir mortalidade)⁷.

Enquanto doses intermitentes podem melhorar a adesão, grandes doses de vitamina D têm sido associadas a níveis mais elevados de 24,25(OH)₂ vitamina D, que é a sua forma inativa, levantando a questionamentos sobre a relação risco-benefício de altas doses intermitentes de vitamina D. Questões importantes incluem o efeito da dosagem não diária nos resultados clínicos e o impacto no risco de eventos adversos. Dessa forma, apesar de não haver uma padronização

da dose, devendo-se avaliar caso a caso, recomenda-se que o uso da vitamina D seja diário ou no máximo semanal, evitando-se altas doses intermitentes.

Importante ressaltar que se deve considerar a suplementação empírica de vitamina D ou a dosagem de 25(OH)D no grupo de pessoas, principalmente mulheres, com fatores de risco para desenvolver osteoporose ou em pessoas com necessidades diárias superiores às necessidades da população em geral, com baixa exposição solar e sem acesso a alimentos fortificados com vitamina D. São causas de necessidades aumentadas de vitamina D: portadores de condições que reduzem a absorção de vitamina D (como portadores de síndrome do intestino curto ou doença inflamatória intestinal ou submetidos a *bypass* gástrico), pessoas com catabolismo de vitamina D aumentado (por exemplo: usuários de alguns medicamentos, como alguns anticonvulsivantes), ou pessoas com perda aumentada de vitamina D (síndrome nefrótica)⁷.

Tabela 1. Ingestão diária recomendada de vitamina D, segundo o *Institute of Medicine* dos EUA.

População	Quantidade diária (em UI)
1 a 70 anos	600
Mais de 70 anos	800
Gestantes	600

TRATAMENTO

Estudos em populações brasileiras evidenciaram níveis de vitamina D inadequados para o tratamento de osteoporose, mesmo sendo o Brasil um país tropical^{20,21}. A prevalência de deficiência e de insuficiência de vitamina D na população brasileira durante o verão foi de 15,3% e 50,9%, respectivamente, segundo estudo realizado em três regiões brasileiras e publicado em 2022²². A dosagem de 25(OH)D se mostrou custo-efetiva na investigação de causas secundárias de osteoporose em estudo brasileiro, assim como a dosagem de cálcio sérico, paratormônio, TSH e calciúria²³.

Portanto, para aqueles pacientes portadores de doenças osteometabólicas, incluindo osteopenia, osteoporose, raquitismo, osteomalácia, hiperparatireoidismo e doença renal crônica, está indicada a dosagem de 25(OH)D e deve-se manter esse valor acima de 30 ng/mL, com intuito de prevenir hiperparatireoidismo secundário, diminuir risco de quedas e melhorar a densidade mineral óssea. Deve-se usar doses que permitam alcançar esse objetivo e é comum a necessidade de doses diárias entre 1.000 e 2.000 UI para manutenção desses níveis¹. Doses elevadas de vitamina D, com intervalos maiores que 1 semana estão associadas a quedas e aumento de fraturas e devem ser evitadas²⁴.

Vale salientar que a maior parte dos benefícios da administração de vitamina D sobre risco de fraturas descritos na literatura ocorreu com uso concomitante de cálcio, tornando fundamental a adequação da ingestão de cálcio na rotina dos pacientes, preferencialmente pela dieta (Tabela 2) ou, se não for possível, por suplementação²⁵.

Em pacientes sem evidência de doença mineral óssea e com DRC com ritmo filtração glomerular estimado (TFGe) >30 mL/min, as doses de vitamina D podem ser similares à daqueles pacientes com função renal normal. Entretanto, à medida que o TFGe diminui e consequentemente há redução da atividade da enzima 1-alfa-hidroxilase, deve-se considerar a necessidade de 1,25(OH)₂D (calcitriol). Isso se deve à inibição da atividade desta enzima pelo aumento do fósforo e pela própria alteração estrutural renal durante o processo da DRC.

Tabela 2. Quantidade de cálcio em alguns alimentos – quantidade por porção normalmente consumida²⁵.

Alimento	Porção	Peso (g)	Cálcio (mg)
Leite enriquecido com cálcio*	1 copo	240	384
Queijo fresco	2 pedaços	56	324
Leite desnatado	1 copo	240	322
Leite integral	1 copo	240	295
Sardinha assada	2 unidades	50	219
Espinafre cozido	1 xícara	190	213
Queijo mussarela*	1 pedaço	30	140
Iogurte com frutas	1 potinho	130	130
Feijão rosinha cozido	1 ½ concha	160	109
Requeijão cremoso	1 colher de sopa	30	78
Laranja lima	1 copo	180	56
Tofu	2 fatias	56	45
Pão de queijo	2 unidades médias	40	41
Bebida à base de soja	1 copo	240	40

*Informação obtida pelos fabricantes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maeda ss et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014;58(5):411-433.
2. Zierold C, et al. Regulation of 25-hydroxyvitamin D3-24-hydroxylase mRNA by 1,25-dihydroxyvitamin D3 and parathyroid hormone. *J Cell Biochem.* 2003;88(2):234-7.
3. Robinson CJ, et al. Role of Prolactin in Vitamin-D Metabolism and Calcium-Absorption During Lactation in the Rat. *J Endocrinol.* 1982;94:443-453.
4. Bouillon R, et al. Influence of thyroid function on the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;51(4):793-797.

5. Ferreira, CES et al. Posicionamento Oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) – Intervalos de Referência da Vitamina D – 25(OH)D. *J Bras Patol Med Lab.* 2017;53(6):377-381.
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2017;7(1):1-59.
7. Demay, MB et al. Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;109:1907-1947.
8. McCartney CR et al. Vitamin D Insufficiency and Epistemic Humility: An Endocrine Society Guideline Communication. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;109:1948-1954.
9. Avenell A, Mak JC, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;4:CD000227.
10. LeBof MS, Chou SH, Ratlif KA et al. Supplemental Vitamin D and Incident Fractures in Midlife and Older Adults. *N Engl J Med.* 2022;387:299-309.
11. Waterhouse M et al. The effect of monthly vitamin D supplementation on fractures: a tertiary outcome from the population-based, double-blind, randomised, placebo-controlled D-Health trial. *The Lancet.* 2023;11(5):324-332.
12. Ferrari HA et al. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res.* 2004;19(2):265-9.
13. Pfeifer M et al. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporos Int.* 2009;20(2):315-22.
14. Gillespie LD et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9:CD007146.
15. LeBlanc ES, Chou R. Vitamin D and falls-fitting new data with current guidelines. *JAMA Intern Med.* 2015;175:712-713.
16. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:847-858.
17. LeBlanc ES, Chou R. Vitamin D and falls-fitting new data with current guidelines. *JAMA Intern Med.* 2015;175:712-713.
18. Chevalley T et al. Role of vitamin D supplementation in the management of musculoskeletal diseases: update from an European Society of Clinical and Economical Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) working group. *Aging Clinical and Experimental Research.* 2022;34:2603-2623.
19. Cui A et al. Prevalence, trend, and predictor analyses of vitamin D deficiency in the US population, 2001-2018. *Front Nutr.* 2022;9:965376.
20. Silva BCC et al. Prevalência de Deficiência e Insuficiência de Vitamina D e sua Correlação com PTH, Marcadores de Remodelação Óssea e Densidade Mineral Óssea, em Pacientes Ambulatoriais. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008;52(3): 482-488.
21. 21- Arantes HP et al. Correlation between 25-hydroxyvitamin D levels and latitude in Brazilian postmenopausal women: from the Arzoxifene Generations Trial. *Osteoporos Int.* 2013;24(10):2707-12.
22. 22- Borba vzc et al. Epidemiology of Vitamin D (EpiVida) - A Study of Vitamin D Status Among Healthy Adults in Brazil. *J Endocr Soc.* 2022 Nov 9;7(1):bvac171.
23. 23- Marinho BCG et al. The burden of osteoporosis in Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014;58(5):434-443.
24. 24- Shah VP et al. A Systematic Review Supporting the Endocrine Society Clinical Practice Guidelines on Vitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism,* 2024;109:1961-1974.
25. 25- Pereira GAP et al. Cálcio dietético: estratégias para otimizar o consumo. *Rev. Bras. Reumatol.* 2009;49(2):164-180.