

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA

ANA CLÁUDIA PANATO
ANA VITÓRIA MORAIS DE ARAÚJO

A RELAÇÃO ENTRE A VITAMINA D, A CALCITONINA E O PARATORMÔNIO NOS
NÍVEIS DE CÁLCIO DO ORGANISMO

GOIÂNIA
2021

ANA CLÁUDIA PANATO
ANA VITÓRIA MORAIS DE ARAÚJO

A RELAÇÃO ENTRE A VITAMINA D, A CALCITONINA E O PARATORMÔNIO NOS
NÍVEIS DE CÁLCIO DO ORGANISMO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola de Ciências Médicas e da Vida como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina no curso de Ciências Biológicas – Modalidade Médica da Pontifícia Universidade Católica de Goiás

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Iasmim Ribeiro da Costa

GOIÂNIA
2021

RESUMO

O presente estudo tem o intuito de apresentar a relação entre a vitamina D, a calcitonina e o PTH nos níveis de cálcio do organismo. Seu objetivo é verificar a relação entre a vitamina D e os hormônios que regulam os níveis de cálcio do organismo, analisando suas influências no desenvolvimento de doenças, como a osteoporose e o raquitismo. A metodologia usada para realização deste trabalho foi a bibliográfica e contou com buscas nos sites da Pubmed, Scielo e Google Acadêmico a partir de palavras-chave, como a vitamina D, calcemia, PTH, distúrbios do cálcio. Os trabalhos encontrados que formam o corpo da análise são da década de 90 até os dias atuais. Com base no estudo efetuado, uma das funções essenciais da vitamina D consiste na regulação do metabolismo ósseo e das concentrações de cálcio e fósforo. A diminuição da vitamina D no organismo está relacionada, especialmente, à hipocalcemia leve, ao hiperparatireoidismo secundário, à osteomalácia e ao raquitismo, apresentando, de um lado, a fraqueza muscular, e de outro, o risco de fraturas e de quedas durante a velhice. Nesse sentido, verificou-se a importância da vitamina D, da calcitonina e do PTH no metabolismo humano, que, no caso de estar deficitário destas, assim como do cálcio, pode causar danos extremos ao corpo, como o agravamento das doenças autoimunes.

Palavras-chave: Vitamina D, Cálcio, PTH, Raquitismo, Hipocalcemia.

ABSTRACT

This study aims to present the relationship between vitamin D, calcitonin and PTH in the body's calcium levels. Its objective is to verify the relationship between vitamin D and the hormones that regulate the body's calcium levels, analyzing their influence on the development of diseases such as osteoporosis and rickets. The methodology used to carry out this work was bibliographic and included searches on Pubmed, Scielo, and Google Academic websites using keywords such as vitamin D, calcemia, PTH, and calcium disorders. The works found that form the body of the analysis are from the 1990s to the present day. Based on the study carried out, one of the essential functions of vitamin D is the regulation of bone metabolism and calcium and phosphorus concentrations. The decrease of vitamin D in the body is related, especially, to mild hypocalcemia, secondary hyperparathyroidism, osteomalacia, and rickets, presenting, on the one hand, muscle weakness, and on the other, the risk of fractures and falls during old age. In this sense, it was verified the importance of vitamin D, calcitonin, and PTH in human metabolism, which, in case of being deficient in these, as well as in calcium, can cause extreme damage to the body, such as the aggravation of autoimmune diseases.

Keywords: Vitamin D, Calcium, PTH, Rickets, Hypocalcemia.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

PTH: Paratormônio

VDR: Receptor da Vitamina D

25(OH)D: Vitamina D

CYR2R1: Citocromo P450 2R1

AMPc: Adenosina Monofosfato Cíclico

LEC: Líquido Extracelular

HPTH: Hiperparatireoidismo Primário

HPTS: Hiperparatireoidismo Secundário

CaR: Receptor Sensível ao Cálcio Extracelular

DRC: Doença Renal Crônica

FGF-23: Fator de Crescimento Fibroblástico 23

Células C: Células Parafoliculares

CMT: Carcinoma Medular de Tireoide

NK: Natural Killer

UVB: Raios Ultravioleta

Tregs: Células T Regulatórias

DCs: Células Dendríticas

SNC: Sistema Nervoso Central

IL-1 β : Interleucina 1 β

IL-6: Interleucina 6

TNF- α : Fator de Necrose Tumoral

UI: Unidades Internacionais

TSH: Hormônio tireoestimulante

Sumário

| | |
|--|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO | 7 |
| 2 METODOLOGIA..... | 8 |
| 3 REFERENCIAL TEÓRICO | 8 |
| 3.1 VITAMINA D E SEU METABOLISMO..... | 8 |
| 3.2 PARATORMÔNIO - PTH | 11 |
| 3.3 CALCITONINA | 12 |
| 4 FATORES/ PATOGENIAS QUE ALTERAMOS NÍVEIS DE CÁLCIO NO ORGANISMO..... | 14 |
| 4.1 HIPERPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO | 14 |
| 4.2 HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO | 14 |
| 4.3 ALTERAÇÕES DE CÉLULAS C (CÉLULAS PARAFOLICULARES DA TIREOIDE | 15 |
| 4.4 Doenças autoimunes..... | 15 |
| 4.4.1 Diabetes mellitus tipo 1..... | 16 |
| 4.4.2 Esclerose múltipla..... | 17 |
| 4.4.3 Doença inflamatória intestinal..... | 17 |
| 4.4.4 Lúpus eritematoso sistêmico..... | 18 |
| 4.4.5 Artrite reumatoide..... | 18 |
| 4.5 FATORES GENÉTICOS | 19 |
| 5 CONSEQUÊNCIA DA ALTERAÇÃO DOS NÍVEIS DE CÁLCIO DO ORGANISMO | 20 |
| 5.1 RAQUITISMO | 20 |
| 5.2 OSTEOPOROSE E OSTEOPENIA | 21 |
| 5.3 CALCIFICAÇÃO VASCULAR..... | 23 |
| 6 CONCLUSÃO | 23 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 25 |

1 INTRODUÇÃO

Este trabalho surgiu da curiosidade de investigar sobre a importância da vitamina D e do cálcio no organismo, visto que há uma grande influência desses na vida de todos, desde o nascimento até a velhice, sendo que muitas pessoas não dão o real mérito para esta vitamina, também considerada um hormônio. Para isso, foi realizado um estudo bibliográfico onde relatamos a relação entre a vitamina D, calcitonina e PTH nos níveis de cálcio do organismo, expondo algumas doenças que advêm dessa relação.

Em primeiro lugar, o estudo hormonal está diretamente relacionado com o controle do metabolismo ósseo, onde destacam-se a vitamina D, o PTH (paratormônio) e a calcitonina. O nível extracelular do íon cálcio é mantido estável por meio da ação desses hormônios em um ou mais sítios alvo (LANNA, MONTENEGRO JR. e PAULA, 2003).

Trinta por cento do cálcio dietético é absorvido na fase adulta e mais de 60% durante o período de crescimento, quando os níveis séricos de vitamina D encontram-se normais (HOLICK, 2004). O cálcio pode ser absorvido pelo intestino de forma ativa, mediado pela vitamina D, e passiva, de forma correspondente à difusão simples ou facilitada (BUZINARO, ALMEIDA e MAZETO, 2006). A deficiência de vitamina D na infância pode causar retardo de crescimento, anormalidades ósseas e aumento do risco de fraturas na vida adulta (HOLICK, 2007).

Por outro lado, o controle da calcemia (quantidade de cálcio no sangue) é regulado pelo PTH, o mais relevante na regulação das alterações agudas das concentrações extracelulares de cálcio e que age sobre a reabsorção pelo estímulo dos osteoclastos no osso, controlando a liberação de cálcio e fosfato no líquido extracelular (LANNA, MONTENEGRO JR. e PAULA, 2003).

Irregularidades nos receptores proteicos alteram o limiar de sensibilidade dessas células, resultando em aumento ou diminuição dos níveis séricos de cálcio (BROWN, 1999). À medida que a biossíntese e secreção do PTH é estabelecida pelas regulações extracelulares de cálcio ionizado, a vitamina D passa a ser também um fundamental regulador desse fenômeno (CHERTOW et al, 1980).

A calcitonina possui uma ação antagônica ao PTH no organismo, pois, além de atuar nos osteoclastos, indica uma diminuição da reabsorção óssea, podendo ser observada nos distúrbios determinados pelo aumento da reabsorção óssea. O principal regulador da calcitonina é a concentração sanguínea de cálcio ionizado, visto que seu aumento e redução levam a um aumento e diminuição na secreção da calcitonina (HEATH e SIZEMORE, 1997).

Para além disso, a vitamina D é uma grande reguladora do crescimento e sua função no sistema imunológico faz com que estejam diretamente ligada ao metabolismo do cálcio. Assim, quando está em falta no nosso organismo torna os ossos frágeis, causando osteoporose, perda de força muscular e até mesmo a formação inadequada dos ossos (BUENO e CZEPIELEWSKI, 2008). Nesse sentido, o objetivo desta pesquisa é verificar a relação entre vitamina D e os hormônios que regulam os níveis de cálcio no organismo, analisando as influências desta no desenvolvimento de doenças como a osteoporose e o raquitismo.

2 METODOLOGIA

O estudo é de caráter revisional bibliográfico, em que coletou-se dados a respeito da relação entre a vitamina D e hormônios (PTH e calcitonina) nos níveis de cálcio em artigos e livros publicados em bibliotecas virtuais da Pubmed, Scielo e Google Acadêmico, a partir de palavras-chave, como vitamina D, calcemia, PTH, distúrbios do cálcio, deficiência de vitamina D. Os trabalhos encontrados que formam o corpo da análise são da década de 90 até os dias atuais, dentre estes, somente aqueles de acesso aberto, ou seja, gratuitos e completos, entraram no escopo desta pesquisa, tendo sido excluídas pesquisas incompletas e pagas. Foram abordadas doenças e ou deficiências relacionadas a hipovitaminose D por serem de relevância médica.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 VITAMINA D E SEU METABOLISMO

A vitamina D passou a ser considerada um hormônio esteroide depois de estudos bioquímicos e moleculares por dispor de metabólicos ativos que atuam como hormônios. Sua forma ativa é a $1\alpha,25$ -diidroxi-vitamina D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$), tendo entre as moléculas que a compõem a proteína carreadora (DBP), seu receptor VDR (vitamina D receptor) e enzimas participantes da cascata de reação de ativação e inativação (CASTRO, 2011). A sua produção se dá de maneira endógena, devido à exposição solar nos tecidos cutâneos e pela ingestão de alimentos específicos.

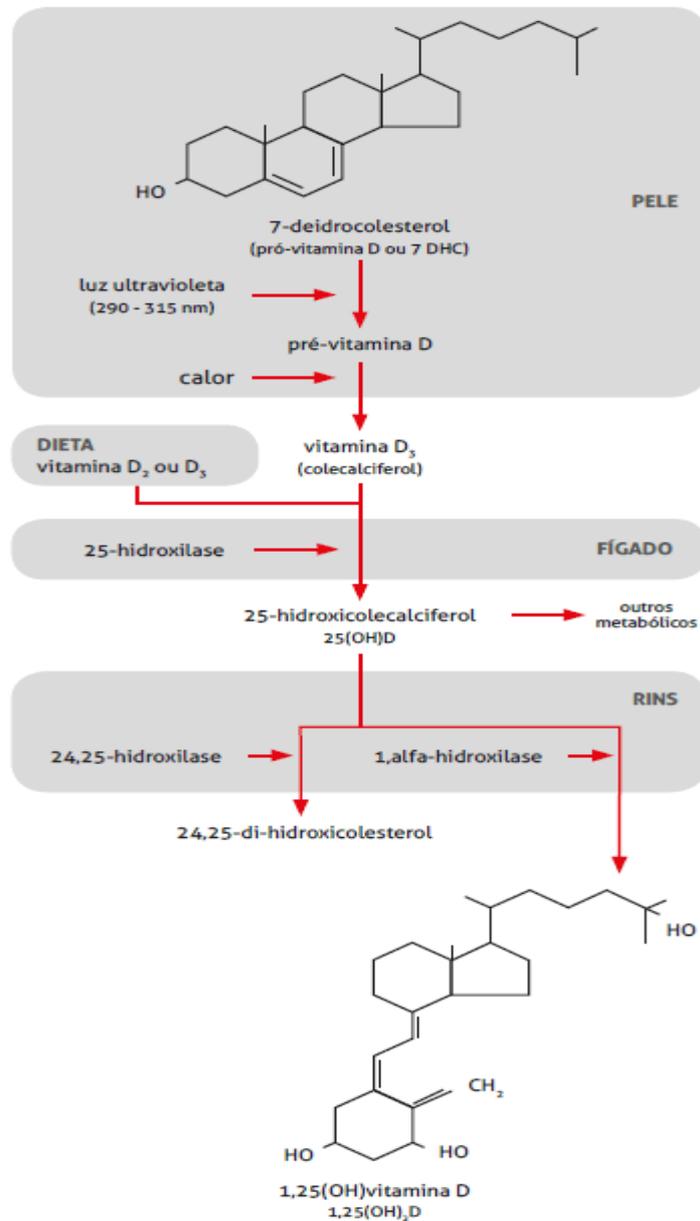
Cabe ressaltar que a vitamina D é composta pela vitamina D_3 (degradada a 5,6-transvitamina D_3 e suprasterol-1 e 2) e pela vitamina D_2 (semelhante biologicamente à vitamina D_3), as quais são transportadas por uma alfa-globulina e sintetizadas no fígado. No fígado ocorre uma hidroxilação na posição 25, sendo o produto da reação a 25-hidroxicolecalciferol (25-OH-

D₃), forma dominante no plasma e a principal forma de armazenamento da vitamina. (BITENCOURT, 2013).

Essas alterações se dão pela enzima citocromo P450, denominada CYP2R1. A 1,25(OH)₂D₃ é o mais importante metabólito da vitamina D, e o cálcio, fosfato e o PTH são essenciais na sua produção. A atividade 25-hidroxicolecalciferol-1-hidroxilase aumenta em função de níveis baixos de fosfato plasmático ou diminui pela redução do cálcio no plasma, aumentando a liberação do PTH. A hipocalcemia, causada por deficiência de cálcio na dieta, resulta em níveis elevados de 1,25(OH)₂D₃ no plasma (BITENCOURT, 2013).

A figura 1 mostra o processo e síntese da vitamina D desde o início, quando ocorre a sua produção através da pele após exposição solar, até seu transporte para o fígado, onde sofre modificação da 25-hidroxilase e se torna 25-hidroxivitamina D 25(OH)D, chegando aos rins pela ação da 1alfa-hidrolase e, por fim, formando a 1,25(OH)₂D, ou vitamina D.

Figura 1 – Metabolismo da vitamina D



Fonte: PREMAOR e FURLANETTO, 2006

Uma das funções essenciais da vitamina D consiste na regulação do metabolismo ósseo e das concentrações de cálcio e fósforo, mantendo tanto os níveis séricos quanto os extracelulares (CHESNEY, 2012). Da mesma forma, é responsável pela absorção intestinal de fósforo e cálcio, pela mobilização desse último a partir do osso na presença do PTH, e pelo aumento da absorção renal de cálcio, regulando, o metabolismo ósseo (PREMAOR e FURLANETTO, 2006; HOSSEIN-NEZHAD e HOLICK, 2013), além de participar também da função muscular, modulação da secreção de PTH e função das células ósseas.

Na manutenção da massa óssea, a vitamina D concede a mineralização óssea normal

(FRASER, 1995) e mobiliza cálcio do osso para a circulação, atuando com a maturação do colágeno e da matriz celular (LEVINE, 2003; van Leeuwen et al., 2001). A vitamina D também estimula a formação de osteocalcina, osteopontina e fosfatase alcalina, agindo em conjunto com o PTH na ativação e maturação das células osteoclásticas (BRINGHURST et al., 2002).

A diminuição da vitamina D (1,25(OH)₂D), também conhecida como hipovitaminose D, está relacionada especialmente à hipocalcemia leve e ao hiperparatireoidismo secundário, a osteomalácia e ao raquitismo (SCHALKA e REIS, 2011; MAIA, MAEDA e MARÇON, 2007). Durante a perda óssea trabecular e de estreitamento do osso cortical, aumenta-se os riscos de fraturas por traumas e de deformidades ósseas. A hipovitaminose D apresenta como sinal clínico a fraqueza muscular (HOSSEIN-NEZHAD e HOLICK, 2013) pelo prejuízo do relaxamento e da contração muscular, fazendo aumentar os riscos de fraturas e de quedas na velhice (PREMAOR e FURLANETTO, 2006; GINTER et al., 2013).

O déficit extremo da vitamina D afeta as funções não endócrinas dessa vitamina, as quais são afetadas somente quando se encontram nesse estado. Essa deficiência está ligada a doenças autoimunes, como a DM tipo 1, lúpus eritematosos, esclerose múltipla, artrite reumatoide e doença inflamatória intestinal (MITRI, MURARU e PITTAS, 2011; MARQUES et al., 2010).

3.2 PARATORMÔNIO - PTH

O PTH, é um hormônio produzido nas glândulas paratireoides com 84 aminoácidos em sua forma final, ainda que apenas os 34 primeiros sejam necessários em sua atividade biológica. Esse hormônio é um dos responsáveis no controle da calcemia e na regulação das alterações agudas das concentrações extracelulares de cálcio. O PTH permanece armazenado em vesículas de secreção após sua síntese, podendo sofrer metabolização intracelular. Os fragmentos amino-terminais são degradados e os carboxi-terminais são liberados na circulação (GRACITELLI et al., 2002). O PTH possui uma meia vida de aproximadamente 2 minutos, sendo que a sua metabolização ocorre em grande parte no fígado e rins, e em menor quantidade em outros tecidos, como no osso (LANNA, MONTENEGRO JR e PAULA, 2003).

Nos receptores dos túbulos contorcidos distais, o PTH determina a reabsorção de cálcio e magnésio e a excreção de fosfato e bicarbonato pelo rim, aumentando assim o cálcio plasmático e reduzindo os níveis urinários, este órgão é responsável pelos ajustes mais rápidos da calcemia (LANNA, MONTENEGRO JR e PAULA, 2003).

Já no osso, o paratormônio atua na reabsorção, ajustando o desbloqueio do cálcio pelo osteoclasto, impedindo a ação osteoblástica e permitindo o equilíbrio entre formação e reabsorção. Desse modo, incentivada pelo PTH ocorre a reabsorção óssea osteoclástica, que pode resultar tanto da liberação de fatores parácrinos quanto do estímulo da expressão de proteínas nos osteoblastos, causando, assim, o amadurecimento e a atividade dos osteoclastos (POTTS, 2001).

A expressão dos genes especiais na ativação da matriz dos osteoblastos se dá pelo recrutamento, pela produção de fatores de crescimento e a estimulação. Vários efeitos biológicos se fazem através de um receptor de membrana ligado à proteína G, provocando a adenil-ciclase, gerando um aumento nas concentrações de AMPc e o sistema de proteína-quinase A, e a proteína Gq com o receptor acelera a fosolipase C (GOLTZMAN, 1999).

Uma das grandes causas de hipoparatiroidismo é a deficiência de secreção de PTH, em que há ausência de seus efeitos nos ossos, rins e intestino. Essa deficiência e a hiperfosfatemia interferem na produção renal de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, cujo baixo nível resulta em diminuição de absorção de cálcio intestinal e diminuição da reabsorção óssea, haja vista que a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ também estimula a reabsorção óssea e sua falta dificulta a mobilização de cálcio do osso (ARIOLI e CORREA, 1999).

Por outro lado, o hiperparatiroidismo acontece pelo aumento da produção de PTH nas glândulas paratireoides. No hiperparatiroidismo primário (HPTP) ocorre a diminuição da espessura cortical óssea e observa-se a manutenção do volume do osso trabecular (RUBIN e BILEZIKIAN, 2002).

3.3 CALCITONINA

A calcitonina é um polipeptídeo com 32 aminoácidos, um resíduo prolina azídico C-terminal e uma estrutura circular na extremidade N-terminal formada por uma ponte dissulfídrica entre o primeiro e o sétimo aminoácido (LANNA, MONTENEGRO JR e Paula, 2003). Responsável pela redução da reabsorção óssea, sua deficiência pode estar relacionada com a diminuição de massa óssea (HEATH e SIZEMORE, 1977).

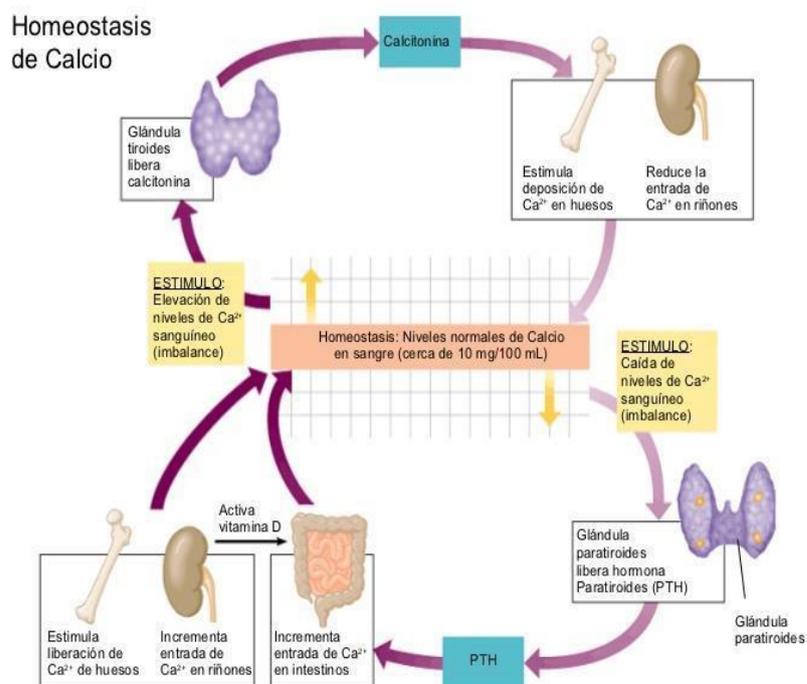
Produzida pelas células parafoliculares, da glândula tireoide, a calcitonina foi descoberta por volta de 40 anos após ser comprovada a importância do PTH e da vitamina D no metabolismo do cálcio. A principal função da calcitonina (CT) é controlar o metabolismo, os níveis sanguíneos de cálcio no organismo e bloquear a atividade dos osteoclastos. Utilizada para controlar e aperfeiçoar a densidade mineral óssea e diminuir taxas de fraturas, a calcitonina

é fundamental para a regulação da saúde dos ossos, e por esse motivo existem medicamentos que levam esse hormônio em sua composição, usados, por exemplo, em doenças como a osteoporose (KILINC et al., 2018).

A calcitonina é sintetizada como pré-hormônio no retículo endoplasmático, onde sua secreção é excitada, provocando a liberação do material das vesículas na circulação. Esse desenvolvimento é regulado pelo cálcio intracelular e pelo AMP cíclico, visto que os dois estimulam a exocitose. Seu metabolismo ocorre principalmente nos rins, mas acontece também no fígado. A calcitonina tem efeitos secundários sobre o cálcio nos túbulos renais e nos intestinos, sendo que esses efeitos são opostos aos do PTH (GUYTON e HALL, 1997).

A calcitonina provoca diminuição na retirada de cálcio pela membrana óssea osteoblástica-osteocítica, o que acontece rapidamente e num prazo maior, além de abaixar a reabsorção óssea pela inibição da atividade dos osteoclastos. A diminuição da reabsorção óssea leva a um efeito hipofosfatêmico, pois o hormônio provoca um aumento do movimento de fosfato do líquido extracelular (LEC) até o osso (GUYTON e HALL, 2011).

Figura 2 – Metabolismo da calcitonina e do PTH



Fonte: <http://webquest.sites.uff.br/metabolismo-do-calcio-e-fosfato/>

4 FATORES / PATOGENIAS QUE ALTERAM OS NÍVEIS DE CÁLCIO NO ORGANISMO

4.1 HIPERPARATIREOIDISMO PRIMÁRIO

O Hiperparatireoidismo primário (HPTP) é uma doença endócrina provocada por distúrbio de uma ou mais glândulas da paratireoides, fazendo com que ocorra hipercalcemia e níveis aumentados de PTH (BRINGHURST et al., 2008). Determinada como uma das mais frequentes endocrinopatias e acometendo mulheres na pós-menopausa e indivíduos com mais idade, é, na maioria das vezes, uma doença assintomática. O HPTP é a causa mais comum de hipercalcemia encontrada em pacientes ambulatoriais, onde a dosagem de cálcio é solicitada (SHIOTA, HAUACHE e VIERA, 1997).

No HPTP persiste com o acúmulo de PTH e hipercalcemia, fazendo com que ocorra maior reabsorção renal de cálcio, fosfatúria, aumento de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ e de absorção óssea (SILVA, 2012). O controle da homeostase do cálcio é de grande eficácia, podendo ser levada em consideração qualquer alteração dos níveis de calcêmicos. A dosagem de cálcio total possui interferência dos níveis de proteína sérica, principalmente da albumina, e é a forma mais utilizada. Já a dosagem de cálcio ionizado, que representa o cálcio livre da ligação proteica, é a forma mais precisa e útil para determinação de processos fisiológicos (HAUACHE, 2002).

4.2 HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO

O Hiperparatireoidismo Secundário (HPTS) é definido pela hiperplasia das glândulas paratireoides, aumentados níveis séricos de PTH e remodelação óssea (HRUSKA, TEITELBAUM, 1995). Essa doença dispõe de uma patogênese onde se destacam o déficit de vitamina D, a retenção de fósforo e hiperfosfatemia, a hipocalcemia, a irregularidade do receptor da vitamina D (VDR) das paratireoides e do receptor sensível ao cálcio (CaR), as fosfatoninas e a resistência óssea a ação do PTH (MARTIN e GONZALEZ, 2007; SILVER, KILAV e NAVEH-MANY, 2002).

A doença renal crônica (DRC) está diretamente relacionada com o desenvolvimento do hiperparatireoidismo secundário (HPTS) por um mecanismo de controle dos níveis séricos de cálcio, fósforo e vitamina D (HRUSKA, TEITELBAUM, 1995). O HPTS é uma complicação frequente e uma das causas mais relevantes da mortalidade em pacientes com DRC pelo fato de desenvolver fraturas e deformidades ósseas (GOMES et al, 2007). A DRC possui uma grande

ligação entre os níveis elevados de FGF-23 (Fibroblast Growth Factor-23) e a gravidade do HPTS (LIU e QUARLES, 2007). O FGF-23 tem habilidade de agir como um hormônio fosfatúrico, supressor da produção de calcitriol e estimulador da produção de PTH, sendo importante na complexa cascata hormonal reguladora do metabolismo mineral (SAMPAIO, LUGON e BARRETO, 2008).

Os sinais clínicos do HPTS são indefinidos e na maioria dos casos são improváveis de relacionar com o perfil bioquímico. Já os sintomas são geralmente caracterizados pela dor óssea, artralgias, ruptura espontâneas dos tendões, atraso do crescimento, deformidades com alterações estruturais e úlceras cutâneas (FERREIRA, 2008).

4.3 ALTERAÇÕES DE CÉLULAS C (CÉLULAS PARAFOLICULARES) DA TIREOIDE

A glândula tireoide é do tipo folicular, do qual se derivam os tumores mais comuns, cerca de 95% das neoplasias da tireoide (MALLOY e CUNNANE, 2008). Já os tumores das células C correspondem a 5%, porém são os mais agressivos (PUNALES et al., 2004). Proveniente das células parafoliculares o carcinoma medular de tireoide (CMT) é uma neoplasia maligna, com nódulo único (MALLOY e CUNNANE, 2008).

Um biomarcador específico e altamente sensível para o diagnóstico de CMT é a calcitonina, porém as células C neoplásicas também produzem o antígeno carcinoembrionário (CEA) (COHEN et al., 2000). Esses marcadores possuem níveis séricos referentes à massa de células C, sendo essenciais na triagem de membros com risco de CMT, na detecção de lesões persistentes ou no CMT frequente após tireoidectomia (MAGALHAES, VINHA e CARVALHO, 2015).

O estímulo de secreção de calcitonina com pentagastrina ou cálcio são conservados para portadores de mutação do RET (proto-oncogene) (BRANDI et al., 2001). O aumento das concentrações de calcitonina pode estar ligado a doenças, como a tireoidite autoimune, insuficiência renal crônica, câncer de próstata, neoplasias de pulmão (KARANIKAS et al., 2004).

4.4 DOENÇAS AUTOIMUNES

Estudos mostram que a deficiência de vitamina D pode estar relacionada com várias doenças autoimunes, sugerindo que a vitamina D seja um fator extrínseco possível de afetar a prevalência dessas doenças (CANTORNA e MAHON, 2004). No sistema imunológico, a

vitamina D age com a regulação da diferenciação e ativação de células, como macrófagos, linfócitos e células natural Killer (NK) e interfere na produção de citocina (MARQUES et al., 2010).

O risco de desenvolver uma deficiência em vitamina D aumenta para os indivíduos que apresentam uma doença autoimune. Pelos efeitos da própria doença, a fotossensibilidade característica da doença impede a exposição solar, diminuindo a produção cutânea de vitamina D. Além disso, a menor capacidade física e medicamentos usados para tratamento podem alterar o metabolismo da vitamina D e possuem maior frequência de polimorfismo nos genes do RVD (SZODORAY et al., 2008; LEVENTINS e PATEL, 2008).

Dentre as doenças autoimunes que podem ser afetadas pela deficiência dessa vitamina, que apresenta papel de prevenção das mesmas doenças, estão a diabetes mellitus tipo 1 (DM1), esclerose múltipla (EM), doença inflamatória intestinal (DII), lúpus eritematoso sistêmico (LES) e artrite reumatoide (AR). A suplementação de vitamina D é utilizada como forma de tratamento da maioria dessas doenças (LOPES, 2014).

O diagnóstico das doenças autoimunes se dá a partir do quadro clínico que cada paciente apresentará e com exames laboratoriais que apresentem diversas pesquisas dos autoanticorpos, como pesquisa de anticorpos antinucleares e citoplasmáticos (ANA), de anticorpos anticitoplasma dos Neutrófilos (ANCA) e de testes de imunofluorescência e imunoenzimáticos (GODINHO, 2013). Por fim, cada doença autoimune citada possui um diagnóstico individual.

4.4.1 Diabetes Mellitus Tipo 1

A Diabetes mellitus tipo 1 (DM1), imunomediada, é entendida por mecanismos que promove a destruição das células β do pâncreas, produtoras de insulina, levando à deficiência absoluta de insulina (PINTO, 2012). A DM1 é apontada com uma doença multifatorial complexa, onde fatores ambientais e genéticos contribuem para o desencadeamento de uma resposta autoimune contra as células beta (WALKER e HERRATH, 2016; HASEDA, 2013).

Estudos recentes mostram que polimorfismos do gene RVD podem proporcionar proteção genética para a DM1 e que polimorfismos do gene CYP27B1 influenciam a suscetibilidade para a doença (HEWISON, 2012). A suplementação com vitamina D diminui o risco de DM1 ao participar como imunomodulador, quando esta é aderida em uma fase precoce, após instalação da doença a suplementação não oferece beneficência (BIZZARRI et al., 2010).

Estudos executados por Hyponen *et al.* (2001) mostraram que fazer uso de 2000UI/dia de vitamina D durante o primeiro ano de vida pode reduzir as taxas de risco de aderir DM1 em

80%. Assim, uma adequada suplementação dietética de vitamina D na infância poderia reverter a crescente nos casos de diabetes mellitus do tipo 1 (HOLICK, 2004).

4.4.2 Esclerose Múltipla

Esclerose múltipla (EM) é uma doença inflamatória autoimune, desmielinizante, do sistema nervoso central (CANTORNA et al., 2015). Estudos evidenciam uma relação entre EM e vitamina D, não somente na redução dos números de recidiva, como também na prevenção do seu aparecimento (MUNGER et al., 2004). Baixos níveis séricos de vitamina D promovem um maior risco de EM, enquanto a suplementação com vitamina D e da exposição solar moderada controlam doenças imunológicas (GOMES, ALMEIDA e TELES, 2013).

A vitamina D induzida por UVB constatou proteção em pacientes com EM através da regulação positiva de Tregs e tolerogenia DCs. Alguns efeitos também foram avaliados em ratos, com encefalite autoimune experimental (EAE), em que a vitamina D induzia, levando à diminuição da gravidade da doença (CANTORNA, SNYDER e LIN, 2015). O efeito anti-inflamatório da vitamina D em associação à resposta imune Th2 também pode colaborar para a proteção do SNC (YANG et al., 2013).

4.4.3 Doença Inflamatória Intestinal

Doença inflamatória intestinal (DII) é representada pela colite ulcerosa e doença de Crohn, que são imunomediadas (NAGPAL, NA e RATHNACHALAM, 2005). A prevalência da deficiência de vitamina D em pacientes com doença Crohn pode resultar em mais de 50% desses com colite ulcerativa, segundo Ulitsky et al. (2011) e Blanck e Aberra (2013). Essa prevalência se dá pela combinação de efeitos, como a baixa ingestão e má absorção de 25(OH)D e pouca exposição solar (ARNSON, AMITAL e SHOENFELD, 2007).

As duas doenças que fazem parte da DII apresentam as mesmas características clínicas, como diarreia, podendo ou não ter sangue nas fezes, dor abdominal e perda de peso, que podem levar a quadros de urgência e incontinência fecal com sua evolução (GOLDMAN e AUSIELLO, 2005; CORRIDONI, ARSENEAU e COMINELLI, 2014; ASSCHE, DIGNASS e PANES, 2010). Na maioria das vezes o paciente desenvolve um quadro anêmico devido à dificuldade de absorção ou perda sanguínea (GOLDMAN e AUSIELLO, 2005).

Indivíduos com doença de Crohn e colite ulcerativa que apresentem uma baixa concentração de vitamina são mais sujeitos à hospitalização e a terem riscos de cirurgia, sendo

que não ocorre esses fatores em pacientes que possuem um nível normal da vitamina D (ANANTHAKRISHNAN et al., 2013).

4.4.4 Lúpus Eritematoso Sistêmico

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune crônica, multifatorial, que tem como característica o desequilíbrio do sistema imunológico, sendo determinada por fatores genéticos, hormonal e ambiental (SCHNEIDER et al., 2014). Os doentes com LES têm frequentes baixas nos níveis de vitamina D, apresentando déficit de vitamina D (MANDAL et al., 2014). Esse déficit pode ocorrer com a fotoproteção, uso de antimaláricos e em quadros renais (CARVALHO et al., 2007; KAMEN et al., 2006).

São fatores de risco da deficiência de vitamina D em doentes com LES, a fotossensibilidade que é característica da doença, o uso de protetor solar faz com que a exposição solar diminua, fazendo a produção cutânea ser menor. Alguns fármacos utilizados no tratamento do LES que podem alterar o metabolismo da vitamina D, como o corticoesteróides e a hidroxicloroquina. Além do mais, o comprometimento renal grave na nefrite lúpica pode acomodar certas etapas da hidroxilação da 25(OH)D (FRAGOSO et al., 2012; MARQUES et al., 2010).

O LES acomete em sua maioria as mulheres e a população negra, devido a pigmentação da pele (CUTOLO e OTSA, 2008). Baixos níveis de vitamina D (< 10ng/ml) foram achados de forma mais constante em pacientes com envolvimento renal e lesões cutâneas fotossensíveis (KAMEN, 2006).

A suplementação de vitamina D deve ser requerida para todos os pacientes (WALLACE e HAHN, 2007). São necessários mais estudos para elucidar a ação da vitamina D na patofisiologia do LES para que se torne mais preciso e eficiente na prevenção e no tratamento (DANTAS, DUARTE e MARQUES, 2009).

4.4.5 Artrite Reumatoide

A artrite reumatoide (AR) é uma inflamação crônica e sistêmica que afeta principalmente as articulações, um distúrbio autoimune que possui fisiopatologia complexa. Essa doença causa destruição articular irreversível pela proliferação de macrófagos e fibroblastos na membrana sinovial após estímulo possivelmente autoimune ou infeccioso (HARRIS JR e SCHUR, 2007). A 25(OH)D pode dispor de um papel no prognóstico e na

patogenia da AR (CANTORNA e MAHON, 2004).

A vitamina D possui papel relevante na patogênese da AR, com a presença de 1-hidroxilase e VDR em macrófagos, condrócitos e células sinoviais nas articulações (CHAMBERS e HAWRYLOWICZ, 2011). A deficiência de vitamina D aumenta o risco de desenvolvimento de AR, pois a vitamina pode diminuir a produção de citocinas pró-inflamatórias IL-1 β , IL-6 e TNF- α em macrófagos no tecido sinovial (PALMER et al., 2011; CHAMBERS e HAWRYLOWICZ, 2011).

Parte de estudos feitos mostram que os efeitos benéficos que a suplementação com vitamina D podem acarretar a prevenção do desenvolvimento de doenças autoimunes, assim como na diminuição da gravidade da doença, apesar de serem poucos os estudos feitos em humanos e não controlados (MARQUES et al., 2010).

4.5 FATORES GENÉTICOS

A 1,25(OH)₂D metabólito ativo da vitamina D pode entrar na célula, se ligar ao VDR no núcleo e juntar-se a um gene que responde à vitamina D, como a proteína ligante de cálcio, modulando diretamente sua expressão, de acordo com Lips (2006).

Estudos realizados por Owen et al. (1991) e Sooy et al. (2005) investigaram que a vitamina D inibe a expressão do colágeno tipo I e fosfatase alcalina em pré-osteoblastos de fase inicial e concluíram que a 1,25(OH)₂D podia regular positiva e negativamente a expressão de marcadores do fenótipo de osteoblastos, sendo que a resposta celular à vitamina D, a depender do estágio de crescimento e maturação das células, foi diferente.

Estudos realizados observaram as diferenças entre a expressão gênica dos efeitos calcêmicos e não calcêmicos da vitamina D. O tratamento com 1,25(OH)₂D ocasionou a entrada de cálcio nas células e conseqüentemente iniciou-se as respostas rápidas da membrana extracelular e modulação gênica, posteriormente, os efeitos prolongados da 1,25(OH)₂D foram relacionados com a ativação do VDR ao núcleo (Farach-Carson e XU, 2002).

A proteína-quinases e fosfatases, genes de sinalização de cálcio e a adesão celular estão entre os genes associados com a rápida resposta à vitamina D. A resposta a longo prazo envolveu a ativação da fosforilação da osteopontina. Além disso, neste estudo apurou-se naquele estudo que os genes das interleucinas 2 e 12 e a proteína do receptor paratireoideano foram inibidos pela 1,25(OH)₂D, enquanto a expressão dos genes da osteocalcina, osteopontina, calbidina, 24-hidroxilase foi estimulada pela 1,25(OH)₂D (FARACH-CARSON e XU, 2002).

Tendo em vista que a forma ativa da Vitamina D pode ser responsável pela regulação de cerca de 200 genes, esclarecendo a relevância para o TEA (Transtorno do Espectro Autista), pois este transtorno também tem fator genético envolvido e a deficiência da Vitamina D poderia facilitar a expressão desses genes (HOLICK et al., 2011).

A prevalência de bebês com autismo sugere a deficiência de vitamina D materna, um fator de risco para o desenvolvimento da doença (GRANT, WB e SOLES, 2009). O período da gravidez e da lactação é marcado por alterações no metabolismo do cálcio e da vitamina D, correspondendo, portanto, à necessidade da mineralização óssea do feto (MULLIGAN et al., 2010).

A intervenção da $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ pode incluir mutações genéticas relacionadas com a função nervosa, sobre a qual a vitamina D tem apresentado importância. Assim, baixos níveis dessa substância podem aumentar a suscetibilidade a infecções e a doenças autoimunes (KOCOVSKA et al., 2012).

5 CONSEQUÊNCIA DA ALTERAÇÃO DOS NÍVEIS DE CÁLCIO DO ORGANISMO

5.1 RAQUITISMO

O raquitismo é uma doença que acomete a formação óssea na fase de crescimento das crianças, caracterizada pela falha da calcificação e da mineralização defeituosa da matriz óssea e da cartilagem epifisária, causando retardo no crescimento e deformidades esqueléticas (LORENZO, CANALIS e RAISZ, 2008).

A deficiência de vitamina D é uma das principais causas que levam crianças a desenvolverem essa doença, tendo em vista que o defeito na mineralização óssea ocorre pelo controle irregular dos mecanismos homeostáticos nas concentrações de íons cálcio e fósforo, necessários para a mineralização (MINISTÉRIO DA SAÚDE, PORTARIA N°451, 2016).

O raquitismo carencial é o mais evitável e tratável (PORTO et al., 2005). Há três circunstâncias para a origem de tal, sendo a primeira a exposição solar insuficiente, estima-se que para prevenir a deficiência de vitamina D seja necessária uma quantidade de luz solar para bebês de até duas horas semanais (TOURINHO H, 2005). Segundo ponto, é a ingestão inadequada, pouca quantidade de vitamina D no leite materno, na terceira circunstância estão os distúrbios da absorção intestinal, onde outras doenças podem mudar a mucosa intestinal (GARTNER e GREER, 2004).

A etapa inicial do raquitismo carencial se dá pela diminuição da absorção de cálcio pelo intestino, com aspectos como cálcio sérico baixo, fósforo sérico normal e fosfatase alcalina normal. Na próxima etapa, a hipocalcemia propicia a secreção do PTH, retirando a reabsorção óssea para preservar a concentração sérica de cálcio, apresentando alterações radiográficas e aspectos laboratoriais como cálcio sérico normal ou um pouco diminuído, fósforo sérico diminuído e fosfatase alcalina elevada (MASCARETTI, 2002). Já na etapa final, o cálcio se encontra diminuído e a fosfatase alcalina mantém-se aumentada (KREBS, HAMBIDGE e PRIMAK, 2003).

O diagnóstico clínico do raquitismo é caracterizado pelo crescimento atrasado e por deformidades esqueléticas, atingindo membros como antebraço distal, joelhos, junções costoverbrais, curvatura da tíbia e do fêmur, alargamento do punho e metáfises, atraso no fechamento das fontanelas (NIELD et al., 2006). No diagnóstico por imagem, os exames radiográficos são realizados com boa visualização das alterações obtidas, como a das placas de crescimento dos ossos com expansão aumentada (MINISTÉRIO DA SAÚDE, PORTARIA N°451, 2016), de alargamento das epífises ósseas e irregularidade da metáfise e de perda da zona de calcificação provisória (PORTO et al., 2005).

Para diagnosticar pacientes com raquitismo deve-se incluir nos exames laboratoriais a dosagem de fosfatase alcalina sérica, creatinina, enzimas hepáticas, cálcio, fósforo, PTH e vitamina D, além da dosagem urinária de fósforo e cálcio. (LORENZO, CANALIS e RAISZ, 2008).

5.2 OSTEOPOROSE E OSTEOPENIA

A Osteoporose (OP) é uma doença osteometabólica estabelecida pela baixa massa óssea e ligada à danificação da microarquitetura dos ossos, levando a um comprometimento da resistência, aumento da fragilidade e, posteriormente, a riscos de fraturas deles (DUARTE et al., 2012). Denomina-se OP primária quando é obtida por causas naturais (menopausa ou senilidade), e OP secundária quando há uma série de condições clínicas (medicamentos, outras doenças, sedentarismo etc.), podendo acometer indivíduos adultos e idosos (PASSINI, 2010).

Mulheres na pós-menopausa são propícias a terem taxas de remodelação óssea aumentada de forma extrema, particularmente na perimenopausa. Assim, origina-se uma fase de perda gradativa do osso cortical, podendo permanecer alta até após a interrupção da função ovariana, o que leva à gradual perda de massa óssea. Essa perda, por sua vez, causa o encurtamento da meia vida dos osteoblastos e da elevada taxa de apoptose dos osteócitos, assim

a meia vida dos osteoclastos se prolonga, aumentando a reabsorção e diminuição da formação óssea (VILAR et al., 2016).

A reposição de vitamina D em pacientes com osteoporose pós-menopausa, após avaliação das concentrações plasmáticas, inicialmente é sugerido 50.000 UI por semana e reavaliando depois de algumas semanas. Para melhoria da massa óssea, redução de risco de queda e até mesmo prevenção de hiperparatireoidismo secundário, é recomendado vitamina D em dose de manutenção, doses diárias de 1000-2000 UI e valores séricos acima de 30ng/ml, conforme a diretriz brasileira (RADOMINSKI et al., 2017).

O diagnóstico inicial da OP engloba a realização da anamnese detalhada para detectar os fatores de risco clínicos para baixa massa óssea e fraturas, o exame físico é para suspeitas de causas secundárias (VILAR et al., 2016). Os sinais mais eficazes para diagnóstico são aumento da curvatura torácica e a perda de estatura (PASSINI, 2010). A OP sem fratura é uma doença silenciosa, e para sua descoberta é preciso exames laboratoriais como o hemograma completo e dosagens de cálcio, creatinina, vitamina D, calciúria 24h (PAPAIOANNOU et al., 2010).

Outros exames laboratoriais que auxiliam no diagnóstico são a dosagem de fósforo, PTH, fosfatase alcalina, TSH, eletroforese de proteínas, testosterona e marcadores de remodelação óssea. A radiografia convencional (RX), tomografia óssea periférica (TC), densitometria óssea (DEXA), ultrassonometria (US) de calcâneo e ultrassonometria de falanges (DEMO), que identifica a quantidade e qualidade óssea. A DEXA possui padrão-ouro para o diagnóstico da osteoporose, sendo um aparelho gerador de duplo feixe de raios-X que atravessa uma parte do corpo do paciente, medindo a densidade mineral óssea (ANDRADE, SILVA e AMARAL, 2015).

A Osteopenia, por outro lado, representa a diminuição de massa óssea ocasionada pela perda de cálcio, tendo como consequência a osteoporose (VARGAS et al, 2003; RENA, 2005). Por isso, é determinada como uma condição pré-clínica e não como uma doença (VARELLA, 2015). Nela, os ossos se encontram porosos por conta da diminuição na absorção de cálcio, sugerindo o aumento do consumo de derivados ricos em cálcio e vitamina D (NIEVES, 2002).

Sendo a osteopenia mais comum que a osteoporose, ela acomete, em sua grande maioria, mulheres pós-menopausa (VALENTE, 2021). Alguns de seus fatores de risco são o baixo peso, história prévia de fratura, hereditariedade caucasiana, fatores genéticos e ambientais (consumo exagerado de álcool, cafeína, tabagismo etc.), além da baixa ingestão de cálcio, doenças endócrinas e outras (GUARNIERO e OLIVEIRA, 2004; MS, 2002).

5.3 CALCIFICAÇÃO VASCULAR

A calcificação vascular (CV) é caracterizada pelo espessamento e perda da elasticidade das paredes musculares das artérias por causa da calcificação da camada média e/ou íntima (HEALTH SCIENCE DESCRIPTORS, 2012). A CV está relacionada com a aterosclerose coronária, um marcador prognóstico de morbimortalidade cardiovascular (RAGGI et al., 2000; WAYHS, ZELINGER e RAGGI, 2002). A CV estabelece algumas alterações como o envelhecimento vascular, elevação da pressão do pulso e diferença na distribuição do fluxo (LIBERMAN et al., 2013).

Segundo Schulz et al., existe uma associação entre a progressão da calcificação aórtica e a diminuição da densidade mineral óssea. Em seu estudo foi descoberto que em mulheres com calcificação aórtica o risco de fraturas vertebrais e de quadril foi maior. A leptina, hormônio que regula a massa de tecido adiposo, é um potente inibidor da formação óssea e promove a CV. Assim, pacientes com altos níveis de leptina e baixos níveis séricos de PTH são mais propensos a desenvolverem CV (ELEFTERIOU et al., 2004; COEN et al., 2003).

O controle de vitamina D resulta na calcificação da parede arterial e variedade de outras alterações, como a redução de colágeno e o rompimento das fibras elásticas, elevando-se o aumento da rigidez aórtica. A ação direta no sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e no sistema endotélio vascular, mais a ação indireta na aterosclerose, estruturação renal e calcificação vascular, são possibilidades para a ação da vitamina D no aparecimento da hipertensão arterial (HA) (CARBONE et al., 2014).

Além disso, a mineralização diminui com a utilização do inibidor não específico da fosfatase alcalina, o levamisol. O efeito estimulador da 1,25(OH)-vitamina D₃ quando relacionada à ação da fosfatase alcalina pode auxiliar para ação promotora da calcificação vascular (LIBERMAN et al., 2013).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo demonstrou a relação entre a vitamina D, a calcitonina e o PTH na regulação dos níveis de cálcio do organismo. Após a realização da pesquisa bibliográfica, apurou-se que a relação dessa vitamina e dos hormônios citados estão relacionados com fatores que alteram os níveis de cálcio do organismo, como as alterações de células C e fatores genéticos. Neste contexto, foram descritas algumas doenças e deficiências referentes aos distúrbios causados pelo cálcio, dentre as quais estão hiperparatireoidismo primário, raquitismo e osteoporose.

Como foi visto, a vitamina D, a calcitonina e o PTH exercem papel fundamental na regulação das concentrações extracelulares de cálcio. A vitamina D consiste na regulação do metabolismo ósseo, na mobilização do cálcio no osso juntamente com o PTH e no aumento da absorção renal do cálcio, fazendo com que essa vitamina seja de grande importância na saúde, sendo que o seu déficit, assim como do cálcio e do PTH, pode causar danos extremos ao corpo.

Por fim, não é novidade que a vitamina D seja de extrema importância para o metabolismo humano. Nesse sentido, tornam-se necessárias mais pesquisas para aprofundar sobre o uso de vitamina D na prevenção de doenças autoimunes e de forma ela poderia ajudar a prevenir tais doenças, visto que para o raquitismo e para a osteoporose, por exemplo, a prevenção e o tratamento com a vitamina D são essenciais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARIOLI EL, CORRÊA PH. **Hipocalcemia**. Arq Bras Endocrinol Metab. 1999; 43 (6).
- ARNSON Y, AMITAL H, SHOENFELD Y. **Vitamin D and autoimmunity: new etiological and therapeutic considerations**. Ann Rheum Dis 2007; 66:1137-42.
- BITENCOURT A P. **Papel das vitaminas lipossolúveis no metabolismo**. UFRGS. 2013.
- BRANDI ML, GAGEL RF, ANGELI A, BILEZIKIAN JP, BECK-PEC- COZ P, BORDI C, et al. **Consensus: Guidelines for diagnosis and therapy of men type 1 and type 2**. J clin endocrinol metab 2001;86:5658-71.
- BRINGHURST, F.R., et al. **Hormones and disorders of mineral metabolism** in. Kronenberg, h. M., melmed, s., polonsky, k. S. And larsen, p. R. Williams textbook of endocrinology. 11th ed. Philadelphia: saunders elsevier, 2008. Cap.27. P.1203-12.
- BUENO AL, CZEPIELEWSKI MA. **A importância do consumo dietético de cálcio e vitamina D no crescimento**. J. Pediatr. (Rio J). vol.84 n.5 Porto Alegre. Set/Out.2008.
- BUZINARO EF, ALMEIDA RN, MAZETO GM. Arq Bras Endocrinol Metab vol. 50° no.5. SP. Oct.2006.
- CANTORNA MT, MAHON B. **Mounting evidence for vitamin d as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence**. Exp Bio Med (Maywood) 2004; 229(11):1136-42.
- CANTORNA MT, SNYDER L, LIN YD, et al. **Vitamin D and 1,25(OH)2D regulation of T cells**. Nutrients. 2015; 7(1):3011-21.
- CARBONE F, MACH F, VUILLEUMIER N, MONTECUCCO F. **Potential pathophysiological role for the vitamin D deficiency in essential hypertension**. World J Cardiol. 2014;6(5):260-76.
- CASTRO L C. **O sistema endocrinológico vitamina D**. Arq Bras Endocrinol Metab vol.55 no.8. São Paulo Nov. 2011.
- CHAMBERS ES, HAWRYLOWICZ CM. **The impact of vitamin D on regulatory T cells**. Curr Allergy Asthma Rep. 2011; 11(1):29-36.
- CHESNEY RW. **The five paradoxes of vitamin D and the importance of sunscreen protection**. Clin Pediatr (Phila). 2012;51(9):819-27.
- COHEN R, CAMPOS JM, SALAUN C, HESHMATI HM, KRAIMPS JL, PROYE C, et al. **Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma**. Groupe d'Etudes des Tumeurs a Calcitonine (GETC). J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85:91922.
- CUTOLO M, OSTA K. Review: **vitamina D, immunity and lupus**. Lupus 2008; 17:6-10. 22.
- DAVIES L, WELCH HG. **Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002**. JAMA. 2006;295:2164-7.
- DUARTE SBL, CARVALHO WRG, GONÇALVES EM, RIBEIRO RR, FARIAS ES, MAGRO DO, et al. **Comparação preliminar entre ultrassonografia quantitativa de falanges e densitometria óssea na avaliação da massa óssea em adolescentes**. Arq Bras Endocrinol Metab. 2012;56(1):19-24.
- ELDER CJ, BISHOP NJ. **Rickets**. Lancet. 2014;383(9929):1665-76.
- FARACH-CARSON MC, XU Y. **Microarray detection of gene expression changes induced by 1,25(OH)(2)D(3) and a Ca(2+) influx-activating analog in osteoblastic ROS 17/2.8 cells**. Steroids. 2002; 67(6): 467-70.
- GARTNER LM, GREER FR. Section on Breastfeeding Committe on Nutrition. American Academy of Pediatrics. **Prevention of rickets and vitamin D deficiency: new guide- lines for vitamin D intake**. Pediatrics. 2003;111:908-10.
- GINTER JK, KRITHIKA S, GOZDZIK A, HANWELL H, WHITING S, PARRA EJ. **Vitamin D status of older adults of diverse ancestry living in the greater Toronto area**. BMC Geriatrics. 2013;13(1):66.
- GOLDBERG P, FLEMING MC, PICARD EH. **Multiple sclerosis: decreased relapse rate through dietary supplementation with calcium, magnesium and vitamin D**. Med Hypotheses 1986; 21:193-200.

- GOLTZMAN D. **Interactions of PTH and PTHrP with the PTH/PTHrP receptor and with downstream signaling pathways: exceptions that provide the rules.** J Bone Miner Res 1999;14:173-7.
- GOMES EMS, NUNES RC, LACATIVA PGS, ALMEIDA MHF, FRANCO FM, LEAL CTS, et al. **Ectopic and extranumerary parathyroid glands location in patients with hyperparathyroidism secondary to end stage renal disease.** Acta Cir Bras. 2007 Mar-Apr;22(2):105-9.
- GRACITELLI ME, VIDORIS AA, LUBA R, LAZARETTI-CASTRO M. **Paratormônio e Osteoporose: Encontrando o fio da meada. Bases fisiológicas para utilização do PTH no tratamento da osteoporose.** Arq Bras Endocrinol Metab vol 46 n°3 julho 2002.
- GRANT, WB, SOLES C.M.. **Epidemiologic evidence supporting the role of maternal vitamin D deficiency as a risk factor for the development of infantile autism.** Dermatoendocrinol 2009;1 (4) 223-8.17.
- GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Tratado De Fisiologia Médica.** 12a Ed. [tradução Alcides Marinho Junior ... et al.]. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.
- GUYTON, A.C.; HALL, J.E. **Tratado De Fisiologia Médica.** 9a Ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. 1997.
- HARRIS JR ED, SCHUR PH. **Pathogenesis of rheumatoid arthritis.** In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2007.
- HASEDA F, IMAGAWA A, MURASE-MISHIBA Y, et al. **CD4+ CD45RA- FoxP3high activated regulatory T cells are functionally impaired and related to residual insulin- secreting capacity in patients with type 1 diabetes.** Clin. Exp. Immunol. 2013; 173(1):207-216.
- HAUACHE OM, SREDNI ST, LOGULO AF, SANTOS CR, VIEIRA JGH. **Apoplexia de paratiróide: relato de caso.** Arq Bras Endocrinol Metab 1996;40/4.
- HEALTH SCIENCE DESCRIPTORS [cited 2012 december 07]; 1 (1): [1 screen]. Available from: URL:<http://decs.bvs.br/>.
- HEATH H III, SIZEMORE GW. **Plasma calcitonin in normal men: differences between men and women.** J Clin Invest 1977; 60:1135-4.
- HOLICK MF, BISCHOFF-FERRARI HA, GORDON CM, HANLEY DA, HEANEY RP, MURAD MH, et al. **Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice Guideline.** J Clin Endocrin Metab. 2011; 96.
- HOLICK MF. **Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers and cardiovascular disease.** Am J Clin Nutr. 2004; 80:1678S-88S.
- HOLICK MF. **Vitamin D deficiency.** N Engl J Med. 2007; 357: 266-81.
- HOSSEIN-NEZHAD A, HOLICK MF. **Vitamin D for health: a global perspective.** Mayo Clin Proc. 2013;88(7):720-55.
- HRUSKA KA, TEITELBAUM SL. **Renal osteodystrophy.** N Engl J Med. 1995;333:166-74.
- KARANIKAS G, MOAMENI A, POETZI C, ZETTINIG G, KASERER K, BIEGL- MAYER C, et al. **Frequency and relevance of elevated calcitonin levels in patients with neoplastic and nonneoplastic thyroid disease and in healthy subjects.** J Clin Endocrinol Metab. 2004;89:515-9.
- KILINC E, DAGISTAN Y, KUKNER A, et al. **Salmon calcitonin ameliorates migraine pain through modulation of CGRP release and dural mast cell degranulation in rats.** Clin Exp Pharmacol Physiol. 2018;45:536-46.
- KREBS NF, HAMBIDGE KM, PRIMAK LE. **Normal childhood nutrition and its disorders.** In: Hay WW, Hayward AR, Levin MJ, editors. Current pediatric diagnosis & treatment. 16th ed. New York: Lange Medical; 2003. p.277-307.
- LANNA CM, PAULA FJ, MONTENEGRO RM JR. **Fisiopatologia da osteoporose induzida por glicocorticoide.** Arq Bras Endocrinol Metab. 2003; 47(1).
- LEVENTIS P, PATEL S. **Clinical aspects of vitamin D in the management of rheumatoid arthritis.** Rheumatology 2008; 47:1617-21.

- LIU S, QUARLES LD. **How fibroblast growth factor 23 works**. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18:1637-47
- LOPES, H.J.J. **Função Tireoidiana: Principais testes laboratoriais e aplicações diagnósticas**. Belo Horizonte, Analisa, 2002. 30 p.
- LORENZO JA, CANALIS E, RAISZ LG. **Metabolic bone disease**. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Price DC, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2008. p. 1269-310.
- MAGALHÃES D, VINHA E, CARVALHO D. **Uma perspectiva Clínica Sobre a utilidade da calcitonina e do antigénio carcinoembrionário na abordagem do carcinoma medular da tiroide-revisão da literatura**. *Arquivos de Medicina*, 2015, 29(5): 123–131.
- MAIA M, MAEDA SS, MARÇON C. **Correlação entre fotoproteção e concentrações de 25 hidroxí-vitamina D e paratormônio**. *An Bras Dermatol*. 2007;82(3):233-7.
- MALLOY KM, CUNNANE MF. **Pathology and Cytologic Features of Thyroid Neoplasms**. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 2008, 17(1): 57–70.
- MARQUES CDLM, DANTAS AT, FRAGOSO TS, DUARTE ALBP. **A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes**. *Rev Bras Reumatol*. 2010;50(1):67-80.
- MARTIN A, DAVIES TF. **T cell and human autoim-mune thyroid disease: Emerging data show lack of need to invoke suppressor T cell problems**. *Thy-roid*. 1992;2:247-259.
- MASCARETTI LAS. **Raquitismo carencial**. In: Issler H, Leone C, Marcondes E, coordenadores. *Pediatria na atenção primária*. 2a ed. São Paulo: Sarvier; 2002. p.176-9.
- MITRI J, MURARU MD, PITTAS AG. **Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review**. *Eur J Clin Nutr*. 2011;65(9):1005-15.
- MULLIGAN ML, FELTON SK, RIEK AE, BERNAL-MIZRACHI C. **Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation**. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202:429, e1-9.
- MUNGER KL, ZHANG SM, REILLY E, HERNÁN MA, OLEK MJ, WILLETT WC. **Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis**. *Neurology* 2004; 62:60-5.
- NASRI H, BEHRADMANESH S, AHMADI A, RAFIEIAN-KOPAEI M. **Impact of oral vitamin D (cholecalciferol) replacement therapy on blood pressure in type 2 diabetes patients: a randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial**. *J Nephropathol*. 2014;3(1):29-33.
- NIELD LS, MAHAJAN P, JOSHI A, KAMAT D. **Rickets: not a disease of the past**. *Am Fam Physician*. 2006;74(4):619-26.
- PALMER MT, LEE YK, MAYNARD CL, et al. **Lineage- specific effects of 1,25-dihydroxyvitamin D (3) on the development of effector CD4 T cells**. *J Biol Chem*. 2011; 286(1):997–1004.
- SAMPAIO EA, LUGON JR, BARRETO CF. **Fisiopatologia do hiperparatireoidismo secundário**. *J Bras Nefrol*. 2008;30(Supl 1):6-10.
- SCHALKA S, REIS VMS. **Fator de proteção solar: significado e controvérsias**. *An Bras Dermatol*. 2011;86(3):507-15.
- SHIOTA D, HAUACHE OM, VIEIRA JGH. **Avaliação da incidência e causas de hipercalcemia em Hospital de referência**. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1997;41:35-9.
- SILVER J, KILAV R, NAVEH-MANY T. **Mechanisms of secondary hyperparathyroidism**. *Am J Physiol Renal* 2002; 283:F367-76.
- SZODORAY P, NAKKEN B, GAAL J, JONSSON R, SZEGEDI A, ZOLD E et al. **The complex role of vitamin D in autoimmune diseases**. *Scand J Immunol* 2008; 68(3):261-9.
- TOURINHO H. **Raquitismo**. In: Ferreira JP, organizador. *Pediatria: diagnóstico e tratamento*. Porto Alegre: Artmed; 2005. p.821-8.
- UNIVERSIDADE FEDERAL FLUMINENSE. **Metabolismo do cálcio e fosfato**.

VITALE G, CICCARELLI A, CARAGLIA M, et al. **Comparison of two provocative tests for calcitonin in medullary thyroid carcinoma: omeprazole vs. pentagastrin.** Clin Chem 2002;48:1505-10.

WALKER L.S, HERRATH, M. **CD4 T cell differentiation in type 1 diabetes.** Clin. Exp. Immunol. 2016; 183(1):16– 29.

WEETMAN AP. **The potential immunological role of the thyroid cell in autoimmune thyroid disease.** Thyroid. 1994;4:493-499.

YANG CY, LEUNG PS, ADAMOPOULOS IE, et al. **The implication of vitamin D and autoimmunity: a comprehensive review.** Clin Rev Allergy Immunol. 2013; 45(1):217–26.