

**Causas da toxicidade por vitamina D em idosos: uma revisão de relatos de casos**

**Causes of vitamin D toxicity in the elderly: a review of case reports**

Título abreviado: Toxicidade da vitamina D em idosos

Abbreviated title: Vitamin D toxicity in the elderly

Tatiane Garcia Domingues

Acadêmica de Nutrição da Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Escola de Ciências Sociais e da Saúde

Endereço: Rua c 161 quadra 414 lote 13 casa 1 Jardim América CEP: 74255120, Brasil (062)991078404

E-mail: tatianegd@hotmail.com

Contribuição: concepção e planejamento do estudo, redação do manuscrito, aprovação da versão final do manuscrito.

Nair Augusta de Araújo Almeida Gomes

Pontifícia Universidade Católica de Goiás. Escola de Ciências Sociais e da Saúde.

Contribuição: concepção e planejamento do estudo, redação do manuscrito, revisão crítica do manuscrito, aprovação da versão final do manuscrito.

Conflito de interesses: A pesquisa não possui potenciais conflitos de interesse.

## RESUMO

Com o processo de envelhecimento tem-se observado aumento na suplementação da vitamina D, porém o uso indiscriminado e sem prescrição médica pode levar a um quadro de intoxicação e, conseqüentemente, a alterações sistêmicas. Trata-se de um artigo de revisão narrativa da literatura com o objetivo de investigar em relatos de casos as principais causas de intoxicações por vitamina D em idosos. A busca de artigos foi realizada nas bases de dados eletrônicas: Scientific Electronic Library on Line (SciELO), Literatura Latino-Americana (LILACS) e Google Acadêmico. Foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Vitamina D” e “toxicidade” e incluídos artigos de relatos de caso publicados entre 2016 e 2021. Ao final da seleção das publicações mais relevantes foram interpretados os resultados de 6 artigos. Os sinais e sintomas mais comuns da intoxicação por vitamina D são fraqueza, náuseas, vômitos, inapetência, perda ponderal. Além de confusão mental, hipercalcemia e disfunção renal. Os resultados mostraram que a toxicidade por vitamina D se deve ao uso inadequado pelo paciente, prescrições e administrações errôneas e até mesmo a um eventual erro de manipulação. Desse modo, deve-se ter um cuidado especial na suplementação, sendo necessário o monitoramento da família e dos profissionais da saúde que acompanham o paciente.

**Palavras-chave:** Lesão renal aguda. Hipercalcemia. Hipervitaminose. Suplementação. Dosagem de vitamina D.

## ABSTRACT

With the aging process, an increase in vitamin D supplementation has been observed, but the indiscriminate use and without medical prescription can lead to intoxication and, consequently, to systemic changes. This is a narrative review of the literature with the aim of investigating the main causes of vitamin D poisoning in the elderly in case reports. The search for articles was performed in the electronic databases: Scientific Electronic Library on Line (SciELO), Latin American Literature (LILACS) and Google Scholar. The Descriptors in Health Sciences (DeCS): “Vitamin D” and “toxicity” were used, and case reports articles published between 2016 and 2021 were included. At the end of the selection of the most relevant publications, the results of 6 articles were interpreted. The most common signs and symptoms of vitamin D intoxication are weakness, nausea, vomiting, inappetence, weight loss. In addition to mental confusion, hypercalcemia and renal dysfunction. The results showed that vitamin D toxicity is due to inappropriate use by the patient, erroneous prescriptions and administrations and even an eventual manipulation error. Thus, special care must be taken in supplementation, and monitoring of the family and health professionals who accompany the patient is necessary.

**Keywords:** Acute Kidney Injury. Hypercalcemia. Hypervitaminosis. Supplementation. Vitamin D dosage.

## INTRODUÇÃO

Com o aumento na expectativa de vida da população brasileira, tem-se observado uma maior incidência dos agravos decorrentes da senescência e senilidade. A exemplo dos distúrbios hidroeletrólíticos envolvendo o cálcio, frequentemente causados por excesso ou insuficiência de ingestão e absorção de vitamina D.<sup>1</sup>

O cálcio é essencial para processos intrínsecos ao corpo humano, como potenciais de ação e formação óssea. As concentrações no soro variam por meio da regulação exercida pelo intestino, rim e ossos. O baixo nível sérico de vitamina D é um fator de risco para doenças osteoporóticas e tem sido associado à ocorrência de doenças crônicas tais como a hipertensão, doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, vários tipos de câncer, infecções e vários quadros autoimunes.<sup>2</sup>

A vitamina D é um pró-hormônio importante para o sistema endócrino, e como regulador da fisiologia osteomineral, especialmente do metabolismo do cálcio. Pode ser obtido na alimentação e, principalmente pela absorção via cutânea, sendo catalisado pelos raios solares UVB, podendo ser encontrada em três formas: calciferol (vitamina D1), ergocalciferol (vitamina D2) e colecalciferol (vitamina D3).<sup>3,4</sup>

Em função de fatores ambientais como a baixa exposição ao sol, o uso excessivo de roupas, uso de protetores solares e de fatores fisiológicos relacionados a obesidade e síndromes de má absorção, gravidez, etnia, interação medicamentosa e o envelhecimento populacional a insuficiência e a deficiência de vitamina D têm se tornado um problema de âmbito mundial.<sup>5</sup>

Para Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) são aceitos como valores séricos normais de vitamina D os acima de 20 ng/mL. Para grupos de risco como idosos, pacientes com osteoporose, osteomalácia, raquitismo, hiperparatireoidismo secundário, doenças inflamatórias, autoimunes, renal crônica e pré-bariátricos, o valor recomendado é entre 30 e 60 ng/mL. Valores entre 10 e 20 ng/mL aumentam o risco de osteoporose e fraturas. Os níveis acima de 100 ng/mL são considerados de risco para intoxicação.<sup>6,7</sup>

Em decorrência da hipovitaminose D, principalmente nos indivíduos idosos, observou-se a crescente procura pela suplementação e uso indiscriminado de tal vitamina.<sup>8</sup> Por outro lado, o consumo em excesso, prescrições e administrações errôneas, podem levar a toxicidade devido ao aumento da absorção intestinal de cálcio e fósforo causando hipercalcemia, hipercalciúria e hiperfosfatemia, calcificações de tecidos moles, incluindo-se vasculares, nefrolitíase, as vezes coma e até óbito.<sup>9</sup> O quadro de intoxicação é caracterizado por sinais e sintomas tais quais: falta de apetite, polidipsia, poliúria, obstipação, irritabilidade, lassidão, redução no ganho de peso e aumento dos reflexos tendinosos.<sup>9</sup>

A toxicidade da vitamina D é geralmente iatrogênica, ou devido a overdose acidental. Os suplementos que contêm vitaminam D são facilmente obtidos em farmácias, mercados de alimentos e mercearias, e em outras lojas de varejo e não há a exigência de apresentação de receitas médicas para aquisição destes fármacos. Alguns desses suplementos existem como formulações não regulamentadas ou não licenciadas.<sup>10</sup>

A toxicidade aguda da vitamina D é geralmente causada por doses de vitamina D acima de 10.000 UI/dia, resultando em concentrações séricas de 25 (OH) D > 150ng/mL. A toxicidade crônica da vitamina D pode potencialmente ocorrer com a administração de doses acima de 4.000 UI/dia por períodos prolongados, provavelmente ao longo de anos, resultando em concentrações de 25 (OH) D na faixa de 50-150 ng/mL .<sup>11</sup>

A apresentação da toxicidade da vitamina D pode variar de assintomática a características neuropsiquiátricas graves e com risco de vida. A hipervitaminose D aumenta a absorção intestinal de cálcio e causa hipercalcemia, ocasionando os sintomas neurológicos, gastrointestinais e renais. A hipercalcemia aguda pode levar à lesão renal por vasoconstrição renal direta, ou ainda por redução do volume do líquido extracelular (em razão de anorexia, náuseas, vômitos e incapacidade de concentração da urina).<sup>8</sup>

Os níveis adequados de vitamina D são necessários para manter a integridade estrutural dos ossos e outros processos da homeostasia do corpo humano. É necessário um cuidado à integralidade da saúde aos indivíduos idosos, visto que, diversas variáveis podem interferir entre o diagnóstico e o tratamento adequado.<sup>12</sup> Frente ao exposto, o presente estudo tem como objetivo investigar através de uma revisão narrativa de literatura os relatos de casos publicados das principais causas de intoxicações por vitamina D em idosos.

## **METODOLOGIA**

O presente artigo trata-se de um estudo teórico, elaborado por meio de revisão bibliográfica acerca dos relatos de casos de intoxicação por vitamina D

em idosos, viabilizado através de busca nas bases de dados eletrônicas: Scientific Electronic Library on Line (SciELO), Literatura Latino-Americana (LILACS) e Google Acadêmico. Para isto, foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “Vitamina D” e “toxicidade”. Os artigos foram selecionados a partir da leitura dos seus títulos, resumos e artigo na íntegra. Como critério de inclusão, os artigos nos idiomas português e inglês, disponíveis na íntegra, publicados no período entre 2013 e 2021, e critério de exclusão, considerou-se a duplicidade, a não disponibilidade na íntegra e aqueles que, apesar de apresentar os descritores selecionados, o escopo não apresentasse relação direta com as causas de toxicidade por vitamina D em idosos. Considerando esses aspectos, utilizou-se 21 publicações, seis delas consideradas estudos de caso, adequados aos critérios de inclusão.

## **RESULTADOS**

O Quadro 1 apresenta informações referentes aos sete estudos de caso incluídos no estudo.

Quadro 1. Caracterização das publicações selecionadas nas bases de dados SciELO, Lilacs e Google Acadêmico segundo título, autor (es), revista e ano de publicação, paciente, dose ingerida e sinais e sintomas e recomendação.

Título	Autor/Revista/Ano	Paciente	Dose ingerida	Sinais e sintomas	Recomendação
Hipercalcemia e prejuízo de função renal associados à intoxicação por vitamina D: relato de caso	Guerra;Vieira Neto; Laurindo; Paula; Moysés Neto/ Brazilian Journal of Nephrology/ 2016. <sup>8</sup>	Sexo masculino, 70 anos de idade	Há 45 dias iniciou 2000 UI vitamina D3/dia (devido à dosagem prévia de 25-OHD de 16 ng/ mL), associado a 0,25 mcg de calcitriol. PRESCRIÇÃO MÉDICA	Apresentava sintomas de fraqueza, náuseas e mal-estar, associados à piora da função renal	Suspender a administração de vitamina D e calcitriol.
Intoxicação de vitamina D por erro de administração: relato de caso	Vieira; Batista; Silva; Gonsaga/Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia /2018. <sup>12</sup>	Sexo feminino 84 anos de idade	Uso de um comprimido de 7.000 UI de vitamina D por dia, por dois anos. PRESCRIÇÃO MÉDICA	Mudança de comportamento para agressivo e confusão mental há 15 dias, associado a dores em todo o corpo, náuseas, vômitos e inapetência	Suspender a administração de vitamina D.
Intoxicação por vitamina D em paciente idosa: relato de caso	Amorim; Lima; Barroso; Ventura/ Geriatr Gerontol Aging/ 2019. <sup>13</sup>	Sexo feminino, 80 anos de idade	Uso de uma medicação prescrita há cerca de 10 anos (ginkgo biloba 80 mg + colágeno tipo II 40 mg + sulfato de glicosamina 1,5 g + vitamina D 2000 UI), para ser tomada uma vez por dia PRESCRIÇÃO MÉDICA	Queixa de mal estar, perda ponderal de 10 kg nos últimos 15 dias associada ao quadro de anorexia, fraqueza, náuseas, vômitos, episódios isolados de palpitações e adinamia.	Suspender o uso da fórmula contendo colecalciferol.
Toxicidade da Vitamina D	Lim; Thadhani/ Braz. J. Nephrol. (J. Bras. Nefrol.)/ 2020. <sup>11</sup>	Sexo masculino, 72 anos de idade	Consumo de quantidades excessivas de vitamina D na dieta que incluía colecalciferol 30.000 a 50.000 UI por dia, além de tomar uma pílula combinada contendo 500 mg de	Estado mental alterado (EMA) e insuficiência respiratória hipoxêmica aguda. Ao exame físico percebeu-se um paciente obnubilado, com todos	Suspender o uso de vitamina D.

			cálcio e ergocalciferol 400 UI por dia. AUTOMEDICAÇÃO	os outros sistemas sem alterações.	
Riscos da suplementação com doses excessivas de vitamina D	Oliveira, Orso, Juliana Oshiro, Kreuz, Lehmann/ Medicina (Ribeirão Preto)/ 2021. <sup>14</sup>	Sexo feminino, 67 anos de idade.	Medicações manipuladas: 50.000 UI Vitamina D por gota, e a orientação de utilizar 2 gotas diariamente. Além de outro preparado contendo Vitamina A 4000 UI/dia, Vitamina K2 240 mcg/dia, Ocitocina sublingual 10 UI/dia e Zinco 15 mg.  PRESCRIÇÃO POR PROFISSIONAL NÃO MÉDICO PARA "MODULAÇÃO HORMONAL"	Náuseas, vômitos, constipação alternada com diarreia e fraqueza intensa, de início não preciso, com duração de três a quatro meses e piora progressiva. Além de poliúria, perda de peso, inapetência e insônia.	Hidratar e suspender o uso de vitamina D.
Riscos associados ao uso indiscriminado de vitamina D	Pereira; Quintino; Floresto; Pestanha/ Boletim da Academia Nacional de Medicina/ 2021. <sup>15</sup>	Sexo masculino, 78 anos de idade	1 a 2 cápsulas de colecalciferol (5.000 UI/ cápsula) durante 1 ano e 6 meses AUTOMEDICAÇÃO	Fraqueza há dois meses associada a perda de peso. Ao exame físico, não se observaram outras anormalidades, além de sinais de desidratação.	Suspender o uso do colecalciferol
Riscos associados ao uso indiscriminado de vitamina D	Pereira; Quintino; Floresto; Pestanha/ Boletim da Academia Nacional de Medicina/ 2021. <sup>15</sup>	Sexo feminino, 86 anos de idade.	50.000 UI/dia durante 1 mês AUTOMEDICAÇÃO	Quadro de hipoatividade e diarreia	Suspender o uso da vitamina D e manter dieta pobre em cálcio.

## DISCUSSÃO

No relato de caso de Guerra et al.<sup>8</sup>, embora a dose prescrita de vitamina D, 2000 UI/ dia, seja considerada adequada segundo as recomendações atuais, deve-se considerar a sensibilidade individual à vitamina D, bem como, o uso inapropriado pelo paciente e mesmo eventual erro de manipulação. Já no relato de caso de Vieira et al.<sup>12</sup>, a intoxicação por vitamina D ocorreu por erro de administração da dose prescrita pelo médico, por parte do cuidador da paciente, sendo suspensa a reposição. No relato de caso de Amorim et al.<sup>13</sup>, a dose diária prescrita não seria tóxica, contudo, podem existir fatores de origem genética que determinam maior susceptibilidade à exposição de vitamina D.

O artigo de Lim e Thadhani traz o relato de caso de paciente que reportou estar consumindo, por automedicação, quantidades excessivas de vitamina D.<sup>11</sup> Segundo os autores, a intoxicação por vitamina D, pode ocorrer tanto por automedicação quanto por doses prescritas acima dos limites permitidos. No relato de caso de Oliveira et al.<sup>14</sup>, paciente foi em busca de tratamentos preventivos, e foi orientado a realizar “modulação hormonal”, por um profissional não médico. A paciente recebeu a prescrição de dose 14 vezes mais alta do que a dose de ataque, sem recomendação de tempo de uso, e sem dosagem prévia à prescrição. Segundo os autores as consequências da suplementação com doses excessivas de vitamina D, podem levar a quadros de intoxicação com complicações severas, como lesões renais e desfechos potencialmente fatais.

Nos dois estudos de caso apresentados por Pereira et al.<sup>15</sup>, a toxicidade por vitamina D se deu por automedicação. A automedicação configura-se como

um problema de saúde pública, devido aos riscos de uso por um autodiagnóstico impreciso, e uso de doses e tempo de tratamento diversos daqueles que seriam apropriados ao caso. <sup>16</sup>

Pode também ocorrer do paciente não contar sobre a automedicação na consulta médica, por vezes, ele pode vir a se sentir envergonhado em admitir tal prática, conforme o ocorrido em um dos casos acima citados, sendo que o uso do suplemento só foi mencionado após o diagnóstico clínico-laboratorial de intoxicação por vitamina D. <sup>16</sup>

Atualmente, a suplementação de vitamina D tem sido realizada com mais frequência em razão do aumento do envelhecimento da população. Tal prática, além de aumentar a absorção de cálcio no organismo, reduz o risco de doenças, como raquitismo e osteoporose. <sup>13</sup>

A produção de vitamina D no organismo humano se dá, principalmente por exposição à luz solar, pois, apenas as fontes alimentares não são suficientes para manter níveis adequados. Por essa razão, a suplementação com medicamentos se faz necessária, na dose recomendada, na qual as concentrações não devem ser maiores que 60 ng/mL, e a administração deve ser monitorada e suspensa quando a deficiência for corrigida. <sup>17</sup> Entretanto, embora na dosagem correta, podem existir fatores que possam estar associados aos polimorfismos genéticos, e esses, por sua vez, relacionados aos genes da proteína de ligação à vitamina D (rs7041 e rs4588). <sup>18</sup>

Os suplementos de vitamina D são facilmente adquiridos sem receita médica, podendo estar na forma de ergocalciferol ou colecalciferol, em apresentações e dosagens variadas. <sup>19</sup> As manifestações clínicas dessa

intoxicação podem variar de assintomática a sintomas graves, com risco de vida, em sua maioria decorrentes da hipercalcemia.<sup>20</sup> Incluem as neuropsiquiátricas (como confusão, psicose, estupor ou coma), gastrointestinais (dor abdominal, vômito, polidipsia, anorexia, constipação, pancreatite), cardiovasculares (hipertensão, complicações com o intervalo QT, elevação do segmento ST, bradiarritmias, bloqueio cardíaco de primeiro grau) e complicações renais (hipercalciúria, lesão renal aguda (LRA), desidratação e nefrocalcinose).<sup>19</sup>

Na intoxicação aguda por vitamina D, causada principalmente por hipercalciúria e hipercalcemia, os sintomas característicos são confusão, polidipsia, poliúria, anorexia, vômitos e fraqueza muscular. Já a intoxicação crônica, pode causar nefrocalcinose, desmineralização óssea e até dor.<sup>21</sup>

Níveis séricos de 25 (OH) D > 100 ng/mL (250 nmol/L) inativa foram definidos como hipervitaminose D, enquanto níveis séricos > 150 ng/mL (375 nmol/L) foram propostos para definir a intoxicação por vitamina D. O diagnóstico da intoxicação é firmado mediante a elevação das concentrações de 25(OH)D superior a 100 ng/ml seguida por hipercalcemia, hipercalciúria severas e por declínio ou indetectável atividade do hormônio da paratireoide (PTH).<sup>19</sup> Cabe aos profissionais da saúde realizar ações para sensibilizar a população sobre os malefícios do consumo de vitamina D sem orientação médica.<sup>16</sup>

O tratamento da toxicidade por vitamina D tem por objetivo a reanimação de um paciente instável e a correção da hipercalcemia. A estratégia de tratamento obedece ao protocolo de pausa da suplementação, redução da ingesta de cálcio, administração de solução isotônica de cloreto de sódio para restaurar a função renal e corrigir a desidratação.<sup>19</sup> Devido a liberação lenta da

vitamina D armazenada em depósitos de gordura, a hipercalcemia causada pela sobredosagem de vitamina D, pode, em tese, durar até um ano e meio após a interrupção da administração. Deve-se manter a normocalcemia. A vitamina D2 ou D3 tem uma meia vida longa no corpo. Já a 25 (OH) D e 1,25 (OH) 2D têm meias-vidas mais curtas de 15 dias e 15 horas, respectivamente. Portanto, a overdose de 25 (OH) D pode persistir por semanas. <sup>11</sup>

## **CONCLUSÃO**

A partir dos casos relatados na presente revisão observa-se que a ocorrência da toxicidade por vitamina D se deu por administração de altas dosagens de reposição da vitamina sem prescrição médica, uso inapropriado, erros na administração e até mesmo eventual erro de manipulação.

O uso indiscriminado de vitamina D, em razão do seu potencial de intoxicação, se constitui em risco para a saúde do idoso. Sendo fundamental a regularização da dosagem administrada em diferentes grupos. A reposição de vitamina D em idosos, quando necessária, requer monitoramento da família e dos profissionais da saúde que os acompanham.

Sugere-se a realização pela comunidade médica e científica de ações de educação e orientação junto a população sobre os riscos da automedicação. Bem como, estudos que abordem intoxicações por suplementações vitamínicas para alertar as pessoas sobre os riscos envolvendo o manejo dessa vitamina.

## REFERÊNCIAS

1. Copês RM, Zorzo P, Premaor MO. Hipercalcemia: avaliação e princípios do tratamento. Rev AMRIGS. 2013; 57(4): 328-34.
2. Schottker B, Haug U, Schomburg L, Kohrle J, Perna L, Muller H, et al. Strong associations of 25-hydroxyvitamin D concentrations with all-cause, cardiovascular, cancer, and respiratory disease mortality in a large cohort study. Am J Clin Nutr. 2013; 97(4): 782-93.
3. Pelczyńska M, Grzelak T, Walczak M, Czyżewska K. Hypovitaminosis D and adipose tissue – cause and effect relationships in obesity. Ann Agric Environ Med. 2016; 23(3): 403-9.
4. Corrêa BB, Longo B, Lagana CC, Robl M, Besen DC, Manosso KZ, et al. Calcitriol intoxication after treatment of temporary hypoparathyroidism. RMMG. 2016; 3(2): 95-7.
5. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: approaches for diagnosis, treatment and prevention. Rev Endocr Metab Disord. 2017; 18(2): 153-65.
6. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. Nat Rev Endocrinol. Nat Rev Endocrinol. 2017; 13(8): 466-79.
7. ZANINELLI, D. Vitamina D tem novos valores de referência. PEBMED [periódico eletrônico]. 2021 [citado em 2021 Out 10]. Disponível em: **Erro! A referência de hiperlink não é válida.** [pebmed.com.br/vitamina-d-tem-novos-valores-de-referencia/](http://pebmed.com.br/vitamina-d-tem-novos-valores-de-referencia/).
8. Guerra V, Vieira Neto OM, Laurindo AF, Paula FJA, Moysés Neto, M. Hypercalcemia and renal function impairment associated with vitamin D toxicity: case report. BJN .2016; 38(4): 466-469.

9. Glendenning P, Inderjeeth CA. Controversy and consensus regarding vitamin D: recente methodological changes and the risks and benefits of vitamin D supplementation. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2016; 53(1): 13-28.
10. Taylor PN, Davies JS, A review of the growing risk of vitamin D toxicity from inappropriate practice. *British Journal Of Clinical Pharmacological.* 2018; 84 (6): 1121-7.
11. Lim K, Thadhani R. Toxicidade da Vitamina D. *BJN.* 2020; 42(2): 238-244.
12. Vieira LT, Batista MQ, Silva EM, Gonsaga RA. Vitamin D intoxication through errors in administration: a case report. *RBGG.* 2018; 21(1): 95 - 101.
13. Amorim SS, Lima PJ, Barroso IR, Ventura MM. Intoxicação por vitamina D em paciente idosa: relato de caso. *GGA.* 2019; 13(3): 173-6.
14. Oliveira, Orso, Juliana Oshiro, Kreuz, Lehmann. Riscos da suplementação com doses excessivas de vitamina D. *Medicina (Ribeirão Preto).* 2021;54(3):e-174463.
15. Pereira JF, Quintino PM, Foresto RD, Pestana JM. Riscos associados ao uso indiscriminado de vitamina D. *ANM.* 2021; 192 (2): 203-210.
16. Montastruc JL, Bondon- Guitton E, Abadie D, Lacroix I, Berreni A, Pugnet G, et al. Pharmacovigilance, risks and adverse effects of self-medication. *Therapie.* 2016; 71(2):257-262.
17. Moreira CA, Ferreira CE, Madeira M, Silva BC, Maeda SS, Batista MC, et al. Reference values of 25- hydroxyvitamin D revised. *Arch. Endocrinol. Metab.* 2020; 64(4):462-78.
18. Powe CE, Evans MK, Wenger J, Zonderman AB, Berg AH, Nalls M, et al. Vitamin D – Binding protein and vitamin D status of black Americans and white Americans. *N Engl J Med.* 2013;369(21):1991-2000.

19. Marcinowska-suchowierka E, Kupisz-urbanska M, Lukaszewicz J, Pludowski P, Jones G. Vitamin D Toxicity-A Clinical Perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 20(9):550.
20. Catarino AM, Claro C, Viana I. Vitamina D – Perspectivas Atuais. *Revista SPDV*. 2016; 74(4): 345-53.
21. Chang SW, Lee HC. Vitamin D and health – The missing vitamin in humans. *Pediatrics & Neonatology*. 2019; 60(3): 237-44.