

O colecalciferol modulado a bionanotecnologia: uma inovação na farmacoterapêutica

Cholecalciferol modulated with bionanotechnology: an innovation in pharmacotherapy

Colecalciferol modulado por bionanotecnología: una innovación en farmacoterapêutica

Recebido: 19/03/2023 | Revisado: 30/03/2023 | Aceitado: 03/04/2023 | Publicado: 08/04/2023

Aline de Lima Pessoa Freire

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1423-0352>

Universidade de São Paulo, Brasil

E-mail: alinepessoafreire@hotmail.com

Isabela Vilela dos Reis Nóbrega

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3050-0068>

Universidade Potiguar, Brasil

E-mail: isabelavrnobrega@hotmail.com

Bruna Rafaella Ferreira da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7251-5092>

Universidade Federal Rural de Pernambuco, Brasil

E-mail: brunarafaellaf@hotmail.com

Walter Ferreira da Silva Junior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3541-8066>

Universidade Potiguar, Brasil

E-mail: walterfersil@gmail.com

Resumo

O colecalciferol (vitamina D₃) é um hormônio secosteroide de carácter lipofílico, sua principal fonte de obtenção decorre da exposição da pele à radiação UVB. Estudos crescentes têm apresentado seu amplo espectro de ação, que vão além da homeostase mineral e óssea, mas com atividades significativa em outros sistemas, órgãos e tecidos, devido à presença dos seus receptores nucleares (VDR) e da sua enzima ativadora 1 alfa-hidroxilase (CYP27B1). Quanto à dose fisiológica e níveis séricos ideais, permanece em discussão. Associá-lo à nanotecnologia é buscar inovar e aperfeiçoar nas novas formas farmacológicas de terapia, o que permite ampliação para suplementação direcionada, segura e eficiente deste hormônio, oriundo da diversidade dos nanossistemas. Justifica-se estudos ao propósito de prover pela bionanotecnologia e seus nanossistemas à suplementação adequada do colecalciferol. O presente artigo tem como objetivos gerais demonstrar a aplicabilidade da bionanotecnologia equiparada ao colecalciferol e declarar novas possibilidades aliando ciência e qualidade em saúde; nivelado aos objetivos específicos, que estão a realizar um levantamento de técnicas em nanotecnologia para adequada e segura inclusão com o colecalciferol, além de apresentar uma alternativa inovadora a fim de entrega eficiente do princípio ativo em questão. A metodologia científica empregada trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa, baseada no método de pesquisa exploratório e fundamentada pelas três fontes de pesquisa. Utilizou-se as bases de dados *SciELO*, *PubMed* e *ScienceDirect*. Espera-se com esse estudo de base ser o precursor para o desenvolvimento em prática nos laboratórios de pesquisa, à futura aplicabilidade inovadora em larga escala.

Palavras-chave: Colecalciferol; Nanotecnologia; Tecnologia farmacêutica; Difusão de inovação.

Abstract

Cholecalciferol (vitamin D₃) is a lipophilic secosteroid hormone; the main source of obtaining derives from exposure of the skin to UVB radiation. Increasing studies have shown its broad spectrum of action, which go beyond mineral and bone homeostasis, but with significant activity in other systems, organs and tissues, due to the presence of its nuclear receptors (VDR) and its activating enzyme 1 alpha-hydroxylase (CYP27B1). Regarding the physiological dose and ideal serum levels, it remains under discussion. To associate it with nanotechnology is to seek to innovate and improve in the new pharmacological forms of therapy, which allows expansion for targeted, safe and efficient supplementation of this hormone, arising from the diversity of nanosystems. Studies are justified in order to provide bionanotechnology and its nanosystems with adequate cholecalciferol supplementation. The present article has as general objectives to demonstrate the applicability of bionanotechnology similar to cholecalciferol and to declare new possibilities combining science and quality in health; level with specific objectives, which are conducting a survey of techniques in nanotechnology for adequate and safe inclusion with cholecalciferol, in addition to presenting an innovative alternative in order to efficiently deliver the active ingredient in question. The scientific methodology used is a narrative bibliographic review, based on the exploratory research method and based on the three research sources. *SciELO*, *PubMed* and *ScienceDirect* databases were used. This baseline study is expected to be the precursor for development in practice in research laboratories, for future large-scale innovative applicability.

Keywords: Cholecalciferol; Nanotechnology; Pharmaceutical technology; Diffusion of innovation.

Resumen

El colecalciferol (vitamina D3) es una hormona secoesteroide de naturaleza lipofílica, su principal fuente de obtención proviene de la exposición de la piel a la radiación UVB. Cada vez más estudios han demostrado su amplio espectro de acción, que va más allá de la homeostasis mineral y ósea, pero con importantes actividades en otros sistemas, órganos y tejidos, debido a la presencia de sus receptores nucleares (VDR) y su enzima activadora 1 alfa-hidroxilasa (CYP27B1). En cuanto a la dosis fisiológica ideal y los niveles séricos, sigue en discusión. Asociarla a la nanotecnología busca innovar y mejorar nuevas formas farmacológicas de terapia, lo que permite ampliar para la suplementación dirigida, segura y eficiente de esta hormona, proveniente de la diversidad de nanosistemas. Se justifican estudios con el fin de proporcionar, a través de la bionanotecnología y sus nanosistemas, la suplementación adecuada de colecalciferol. Este artículo tiene como objetivos generales demostrar la aplicabilidad de la bionanotecnología equivalente al colecalciferol y plantear nuevas posibilidades que combinen ciencia y calidad en salud; nivelados a los objetivos específicos, que son realizar un relevamiento de técnicas nanotecnológicas para su adecuada y segura inclusión con colecalciferol, además de presentar una alternativa innovadora con el fin de entregar eficientemente el principio activo en cuestión. La metodología científica utilizada es una revisión bibliográfica narrativa, basada en el método de investigación exploratoria y en base a las tres fuentes de investigación. Se utilizaron las bases de datos SciELO, PubMed y ScienceDirect. Se espera que este estudio de referencia sea el precursor del desarrollo práctico en los laboratorios de investigación, para la futura aplicabilidad innovadora a gran escala.

Palabras clave: Cholecalciferol; Nanotecnología; Tecnología farmacéutica; Difusión de la innovación.

1. Introdução

O colecalciferol trata-se de um hormônio secoesteroide de caráter lipofílico, tem como principal fonte de obtenção, à exposição cutânea na radiação UVB, o que permite sua produção endógena, onde o precursor de síntese é o colesterol presente na pele (7-di-hidrocolesterol). Além dessa fonte, inclui pequena porcentagem para a obtenção deste hormônio, a dieta e o consumo de alimentos fortificados (Pereira & Almeida, 2008; Pinheiro, 2015; Baeke et al., 2010; Martins & Silva, 2007).

Uma pauta em discussão é referente a dose fisiológica e os níveis séricos considerados ideais. Pesquisas clínicas apontam ser à dose fisiológica a de 10.000 UI/dia, não sendo essa uma dose potencialmente tóxica, mas a que foi quantificada em indivíduos quando exposto na radiação UVB em tempo e horário recomendado, fato elencado através da produção endógena deste hormônio, nestes. Ao passo que a variabilidade em ensaios clínicos de medição laboratorial do calcidiol, permite uma não conclusão quanto a mensuração correta e segura deste hormônio (Net, 2020; Lee et al., 2018; Feldman, 2014).

Estudos, pesquisas e análises em ensaios clínicos *in vitro* e *in vivo*, mostram o amplo espectro de ação do colecalciferol em órgãos, sistemas e tecidos importantes do organismo vivo, fato desenvolvido mediante à presença dos receptores nucleares (VDR) e da sua enzima ativadora 1 alfa-hidroxilase (CYP27B1), nestes. Isto permite que tal hormônio venha a ter sua ação mais elucidada, para que assim aumente as novas opções de tratamento e prevenção de patologias desencadeadas a partir da sua deficiência (Baeke et al., 2010; Ph et al., 2003; Pereira & Almeida, 2008).

A nanotecnologia foi clarificada pelo físico norte-americano Richard Feynman (1918-1988). Com o avanço inovador nesta área, novas opções terapêuticas vão sendo criadas, e mais seletivo, direcionado e eficiente o medicamento é apresentado. Quando é associado uma substância química ao emprego adequado desta engenharia, pode-se elaborar e/ou aperfeiçoar terapias farmacológicas de tratamento, incluindo vantagens importantes quanto ao seu uso no desenvolvimento econômico mais sustentável (Schulz, 2018).

Inicialmente, estudos devem ser envoltos das propriedades físico-químicas que compõe tanto o nanossistema, quanto o fármaco ou a substância química que será veiculado, bem como, os sítios receptores e seus respectivos órgãos, sistemas e tecidos alvos. Visto o caráter lipofílico do colecalciferol, nanossistemas com tais características similares podem apresentar como opção. Em 1960, essa tecnologia foi vista pela técnica de microencapsulação, onde mais à frente serviu de modelo para as técnicas criadas em escala nanométrica. Dentre os veículos sugestivos para aplicação desse hormônio modulado à esta tecnologia, percorrido no trabalho, cita-se: as nanocápsulas, as nanoemulsões, os lipossomas, os complexos de inclusão

molecular, as nanopartículas lipídicas sólidas (SLN), os transportadores lipídicos nanoestruturados (NCL) e as nanopartículas poliméricas (Pimentel et al., 2007).

A biotecnologia, por meio da nanotecnologia, surge como uma alternativa à elaboração de formulações com a dose fisiológica adequada do hormônio, permitindo a suplementação correta e segura de indivíduos deficientes deste, bem como a prevenção de doenças oriundas. Convém destacar que, quando tratamos um déficit, consequentemente prevenimos o aparecimento de doenças que podem ser desenvolvidas mediante à sua carência. Espera-se com esse estudo de base ser o precursor para o desenvolvimento em prática nos laboratórios de pesquisa, à futura aplicabilidade inovadora em larga escala.

O presente artigo tem como objetivos gerais demonstrar a aplicabilidade da bionanotecnologia equiparada ao colecalciferol e declarar novas possibilidades aliando ciência e qualidade em saúde; nivelado aos objetivos específicos, que estão a realizar um levantamento de técnicas em nanotecnologia para adequada e segura inclusão com o colecalciferol, além de apresentar uma alternativa inovadora a fim de entrega eficiente do princípio ativo em questão.

2. Metodologia

A metodologia científica utilizada, trata-se de uma revisão bibliográfica narrativa, fundamentada inicialmente por pesquisas no *Google Chrome* e o *Google Scholar* com o uso de determinadas palavras-chave, destaca-se dentre essas: Colecalciferol; *Vitamin D₃*; Bionanotecnologia; Nanossistemas. Estudo posteriormente embasado em uma busca qualitativa, com tópicos direcionados ao tema, como segue: Complexos de inclusão com vitamina D₃; dispersão sólida com vitamina D₃; nanopartículas com vitamina D₃; lipossomas com vitamina D₃; nanoemulsão com vitamina D₃; modelos *in vitro* e *in vivo* de atividade biológica do colecalciferol e a caracterização físico-química da vitamina D. Pesquisa essa, realizada em bases de dados da *PubMed.gov* (*National Center for Biotechnology Information – NCBI*), *ScienceDirect* e *SciELO* (*Scientific Electronic Library Online*). Para a elaboração do artigo, utilizou-se o método de pesquisa exploratório, onde buscamos informações cabíveis sobre o assunto em questão, o que proporcionou o desenvolvimento de hipóteses para à pesquisa. Dentre as fontes de pesquisa empregada, destaca-se principalmente, as fontes de caráter secundário, como é o caso dos artigos de revisão e dos livros, além dessas, inclui ideias baseadas em fontes de pesquisa primária (dissertações) e terciárias (bibliografias de bibliografias), estudos extraídos na faixa de ano (2000 – 2022). Pautamos por uma análise crítica, comparativa, seletiva e direcionada das informações, bem como na sua relevância e qualidade para o estudo a ser desenvolvido. Textos extraído em linguagem nacional (Brasil-BR (Português)) e internacional (Inglês), com descrição explicativa de leituras em texto completo, em resumos e figuras ilustrativas (Câmara et al., 2021).

3. Colecalciferol (vitamina D₃)

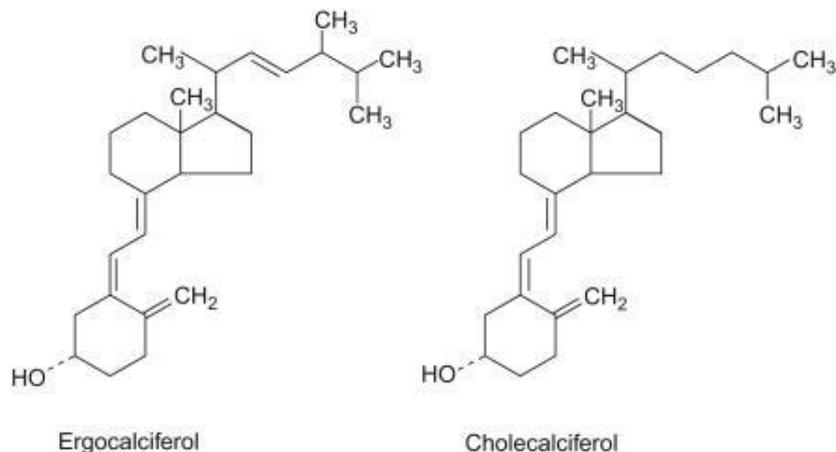
3.1 Caracterização físico-química

É existente duas formas da vitamina D que desempenham relevância em estudos: O ergocalciferol (vitamina D₂ ou calciferol), origem vegetal, sintetizada na epiderme pela ação da radiação ultravioleta da luz solar UVB (290-315 nm) sobre o esteróide vegetal, ergosterol (esterol da membrana de fungos e invertebrados), é encontrada naturalmente em leveduras e cogumelos expostos à luz solar, independe de catálise enzimática e o colecalciferol (vitamina D₃), origem animal, sintetizada na epiderme pela ação da radiação UVB, a partir do colesterol (7-di-hidrocolesterol) presente na pele de animais ou no leite, encontrada naturalmente nos peixes gordos como o salmão, acavala e o arenque (Barral et al., 2007; Alves et al., 2013; WU, 2022).

A vitamina D (D₂ e D₃) são classificadas quimicamente como um secosteroide (esteróide em que se tem a abertura do anel e a adição de dois átomos de hidrogênio em cada grupo terminal), a sua terminologia segue as regras da *IUPAC* (*International Union of Pure and Applied Chemists*) para a nomenclatura dos esteroides. Ao passo que estas formas se

diferenciam estruturalmente, quanto à presença de uma ligação dupla adicional e um grupo metil incorporados à longa cadeia lateral da forma biológica denominada D₂ (Pereira & Almeida, 2008; Barral et al., 2007), como é demonstrado na Figura 1.

Figura 1 – Estrutura química da vitamina D.



Fonte: Pelfrène (2010).

A Figura 1 apresenta respectivamente a estrutura química das duas formas da vitamina D, denominada: Ergocalciferol (vitamina D₂) e colecalciferol (vitamina D₃).

Pertencente à família dos secosteroides, o colecalciferol possui fórmula estrutural (C₂₇H₄₄O), com peso molecular de 384 g/mol e ponto de fusão 84,5 °C. Sua forma pura, apresentam-se sob a forma de pó cristalino de coloração branca-amarelada de pequenas dimensões e sem odor. São compostos lipossolúveis, solúveis em etanol a 95%, acetona, benzeno, clorofórmio, éter e óleos, ao passo que a sua solubilidade em água é baixa, corresponde a 1,3 x 10⁻⁵ mg/L, à 25 °C. Ambas formas biológicas possuem instabilidade química ao estresse térmico, através da degradação do composto e a formação dos produtos de degradação. Apresenta-se muito sensível a radiação ultravioleta, ao oxigênio e a umidade (PINHEIRO, 2015; MEDEIROS, 2013).

Estudos mostram por meio da técnica de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), a instabilidade deste composto, bem como os seus produtos de degradação (MEDEIROS, 2013), conforme demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1 – Produto da degradação do Colecalciferol.

COMPOUND	METHOD	QUITE	DEGRADATION PRODUCT
CHOLECALCIFEROL	HPLC	ACID	DEGRADATION ACID (63,78%)
CHOLECALCIFEROL	HPLC	BASIC	DEGRADATION BASIC (83,50%)
CHOLECALCIFEROL	HPLC	TEMPERATURE	DEGRADATION THERMAL (11,82%)
CHOLECALCIFEROL	HPLC	LIGHT	PHOTODEGRADATION (13,44%)
CHOLECALCIFEROL	HPLC	OXYGEN	DEGRADATION OXIDATIVE (53,54%)

Fonte: Adaptado de Medeiros (2013).

A Tabela 1 apresenta a análise físico-química do colecalciferol, por meio da técnica de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE). Na tabela, observa-se a degradação do colecalciferol frente alguns parâmetros como: pH, temperatura, luminosidade e presença de oxigênio.

3.2 Fontes de obtenção

3.2.1 Exposição solar

Cerca de 90% da obtenção de vitamina D, é decorrente da sua síntese na pele a partir da exposição solar na radiação (UVB) (WU, 2022). Os horários mais adequados para que se tenha a produção da vitamina D, é entre os horários (10 – 15h), onde essa radiação apresenta-se adequada, diferentemente do início da manhã e ao fim da tarde, onde a luz solar é igual aos raios solares do inverno, pobre em radiação ultravioleta-B. Convém ressaltar que esta fonte é bastante variável, dependente da pigmentação da pele, da latitude, estação do ano, vestuário, idade, uso de protetor solar e condições meteorológicas locais (Pinheiro, 2015; Alves et al., 2013).

3.2.2 Fonte alimentar

Representam pequena quantidade deste hormônio, sendo insatisfatória para suprir as necessidades fisiológica do ser humano. Dentre as principais fontes naturais ricas em vitamina D₃, destaca-se: Óleos de fígado de peixe, sendo o de bacalhau e de atum aqueles que possuem um maior conteúdo neste composto, além das partes comestíveis de peixes que apresentam valores elevados de gordura (sardinha, cavala e atum), fígado de mamíferos, ovos e produtos lácteos. Já a vitamina D₂ está presente principalmente em fontes de caráter vegetal e em cogumelos (Pinheiro, 2015; Alves et al., 2013; Lichtenstein et al., 2013) conforme demonstrado na Tabela 2.

Tabela 2 – Fonte alimentar da vitamina D₂ e D₃.

Fonte	Porção	Quantidade vitamina D
Salmão fresco	100 g	600 – 1000 UI (D3)
Salmão fresco (viveiro)	100 g	100 – 250 UI (D3 ou D2)
Salmão em conserva	100 g	300 – 600 UI (D3)
Sardinha em lata	100 g	300 UI (D3)
Atum em lata	100 g	230 UI (D3)
Óleo de fígado de bacalhau	1 colher de chá	400 – 1000 UI (D3)
Cogumelo shiitake fresco	100 g	100 UI (D2)
Cogumelo shiitake seco	100 g	1600 UI (D2)
Gema de ovo	1 gema	20 UI (D2 ou D3)
Exposição ao sol	5 a 10 minutos	3000 UI (D3)

Fonte: Adaptada com base no quadro da Saúde (2013).

A Tabela 2 apresenta as principais fontes da vitamina D, seguido das porções necessárias e da quantidade em UI (unidade internacional) adquirida.

Apesar de existir certos alimentos com quantidades adequadas de vitamina D, como é o caso dos peixes oleosos, ainda se torna um obstáculo como fonte, pois, para supri a deficiência de um indivíduo, deveria ser ingerido todos os dias, fato este, não prevalente, tornando indiscutível a necessidade da exposição solar ou uma suplementação correta, salvo isto, permanecerá deficiente e mais suscetível a desenvolver uma patologia oriunda desta carência (Net, 2020).

3.2.3 Fortificação dos alimentos

A fortificação de alimentos com a vitamina D, podem ser de caráter voluntário, onde é adicionado vitaminas à alimentos específicos, mas tal prática não é obrigatória, o que permite determinar a ingestão pela população. Por outro lado, pode-se citar a fortificação de caráter obrigatório, em que alimentos específicos devem conter os corretos níveis de vitamina D, ficando à responsabilidade as regulamentações de alimentos, impor o nível e o tipo de alimento que pode ser fortificado (Peters et al., 2015).

Em um estudo com modelos *in vivo*, Mocanu e cols. avaliaram o efeito da fortificação de um pãozinho com 320 mg de cálcio e 5.000 UI de vitamina D em uma população de institucionalizados, por 12 meses. Obteve como resultado um aumento efetivo de 25 (OH) D (média inicial de 11,4 ng/mL e final de 50,0 ng/mL), sendo que 92% dos indivíduos superaram a meta de 30 ng/mL. Nenhum indivíduo desenvolveu hipercalcemia ou hipercalcúria. As concentrações de PTH se reduziram ao longo do tratamento e houve aumento significativo da DMO (Densidade Mineral Óssea) da coluna lombar e fêmur proximal. Entretanto, quando reavaliada essa mesma população três anos após a suspensão da fortificação, verificou-se que esses benefícios conquistados com a suplementação haviam sido perdidos (Maeda et al., 2014).

No entanto embora sejam fontes ineficaz deste hormônio, a suplementação com alimentos fortificado e as fontes naturais oriundas da dieta alimentar, assumem um papel importante para grupos de baixa exposição solar, como idosos, pessoas institucionalizadas e habitantes de climas temperados (Lopes, 2014).

3.3 Metabolismo

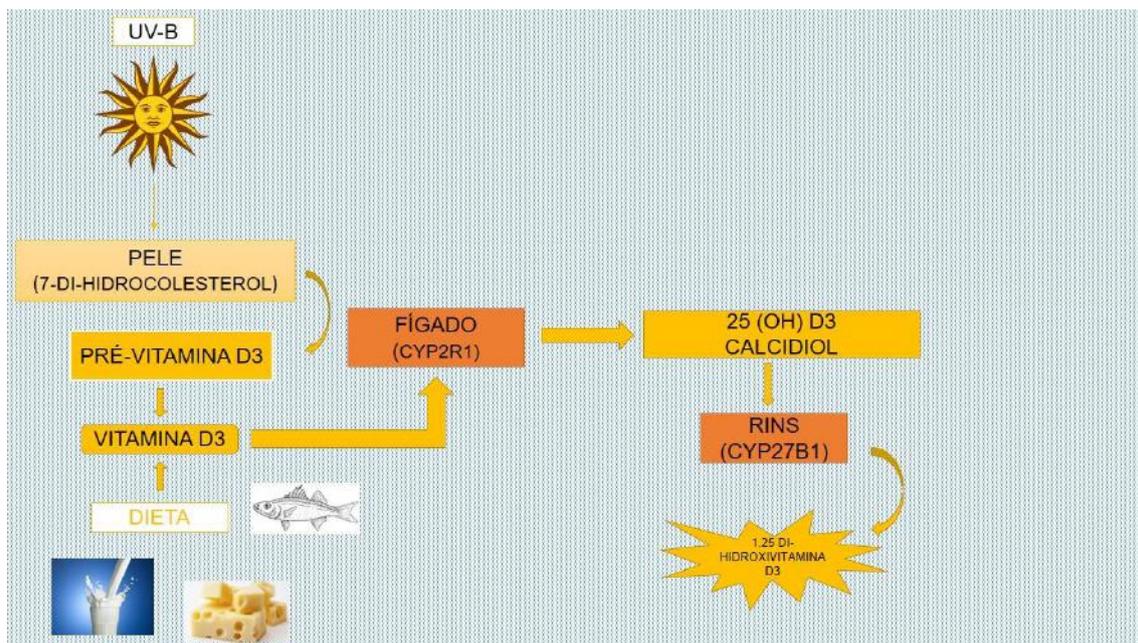
Grande parte da síntese de vitamina D, se dá mediante a exposição da pele à radiação UVB. Quando na pele, o raio ultravioleta promove clivagem fotolítica do 7-di-hidrocolesterol (7-DHC) em pré-vitamina D₃, essa forma é posteriormente convertida por isomerização térmica espontânea em vitamina D₃ (metabólito inativo). Após a síntese, a vitamina D e seus metabólitos ligam-se imediatamente às proteínas de ligação à vitamina D (VBP) ou à albumina, tal fato permite o transporte sistêmico deste hormônio. Para que se obtenha o metabólico biologicamente ativo, é necessário a passagem por dois processos de hidroxilação (Pinheiro, 2015; Baeke et al., 2010; Prietl et al., 2013; Lang et al., 2014).

A primeira hidroxilação ocorre no fígado, etapa desencadeada pelas isoformas do citocromo P450 (CYP), destaca-se entre elas: CYP27A1 mitocondrial e CYP2R1 microsomal, CYP3A4 e CYP2J3. Este processo, originará a 25-hidroxivitamina D₃ ou calcidiol, metabólito que embora inativo, é o principal indicador dos status de vitamina D na circulação sistêmica. A VBP (proteínas de ligação à vitamina D), tem maior afinidade para com este metabólito inativo, praticamente toda 25 (OH) D presente no plasma, está ligado a ela (Baeke et al., 2010; Lang et al., 2014).

O complexo formado (25 (OH) D-VBP) é absorvido pelo túbulo contorcido proximal por meio de um receptor endocítico, a megalina. Tal fato, serve de princípio para o início da segunda etapa de hidroxilação, prevalente principalmente nos rins, processo esse, catalisado pela enzima 1-alfa-hidroxilase (CYP27B1), que tem a sua atividade regulada pelo cálcio, fosfato e seus hormônios reguladores (paratireoide hormônio (PTH), calcitonina, hormônio do crescimento (GH) e fator de crescimento semelhante à insulina (IGF)), resultando ao final no metabólito bioativo, denominado 1,25-di-hidroxivitamina D₃ ou calcitriol. A enzima chave é a 1-alfa-hidroxilase (CYP27B1), expressa principalmente nas células epiteliais tubulares proximais do rim, bem como em outras partes do rim, tecidos e células extra-renais, sendo essa, regulada pelo fosfato, fibroblasto, fator de crescimento (FGF) -23, klotho e 1,25 (OH)₂ D₃ (Lang et al., 2014; Baeke et al., 2010).

A regulação nos níveis de calcitriol (1,25-di-hidroxivitamina D₃), é baseado em um feedback negativo renal, onde é incluindo a inibição da 1-alfa-hidroxilase (CYP27B1) por altos níveis de calcitriol e fator de crescimento de fibroblastos 23, e a estimulação da enzima 24-hidroxilase (CYP24A1) que é a responsável pela metabolização do 1,25 (OH)₂ D₃ e 25 (OH) D₃ em 1,24,25 (OH)₂ D₃, forma inativa e solúvel em água, ácido calcitróico, o que resulta na excreção biliar (Prietl et al., 2013; Lang et al., 2014) como segue o processo na Figura 2.

Figura 2 - Metabolismo do Colecalciferol.



Fonte: Adaptado de Baeke et al. (2010).

Observa-se na figura 2 que a síntese da vitamina D ocorre pela transformação do 7-dihidrocolesterol em pré-vitamina D₃, após a radiação UV-B na pele. A vitamina D₃, posteriormente gerada por essa via ou pela dieta, é absorvida no intestino e liberada na corrente sanguínea, onde as proteínas plasmáticas se ligarão para o transporte sistêmico. No fígado, a vitamina D₃ é hidroxilada em 25 (OH) D₃ pela 25-hidroxilase (CYP2R1). A 25(OH)D₃ formada, é hidroxilada nos rins pela 1-alfa-hidroxilase (CYP27B1) gerando a forma ativa 1.25(OH) 2D₃.

3.4 Dose fisiológica, vias de administração e formas farmacêuticas

Ambas as formas de vitamina D (coleciferol (D₃) e ergocalciferol (D₂)), podem ser empregadas para uso como suplemento, destacando-se que o metabólito mais efetivo para tal finalidade e com suporte para controle dos níveis plasmáticos, sobre a posse de métodos laboratoriais concretos de análise, é o coleciferol (vitamina D₃), ponto relevante esse, que estabelece a preferência para uma suplementação mais direcionada (Maeda et al., 2014).

Vieth, realizou uma pesquisa no Canadá, onde testou duas doses de vitamina D₃ comparadas com o placebo. A primeira dose foi de 1.400 UI/semana (ou 200 UI/dia). Ao passo que a segunda dose foi de 14.000 UI/semana (ou 2.000 UI/dia), ambos os grupos acompanhados por 12 meses. O grupo que recebeu 1.400 UI/semana não apresentou incremento significativo nas concentrações de 25 (OH) D₃, enquanto o grupo que recebeu 14.000 UI/semana, obteve um incremento de 15 para 30 ng/mL ao final de 12 meses. Tal resultado, juntamente a outros similares, propuseram alterações nas tabelas de recomendações diárias de vitamina D₃ (Maeda et al., 2014).

A dose diária recomendada atualmente, está apresentada logo abaixo, na Tabela 3.

Tabela 3 – Dose diária de vitamina D₃.

Faixa etária	População geral (UI)	População de risco (UI)
0 – 12 meses	400 (UI)	400 – 1000 (UI)
1 – 8 anos	400 (UI)	600 – 1000 (UI)
9 – 18 anos	600 (UI)	600 – 1000 (UI)
19 – 70 anos	600 (UI)	1500 – 2000 (UI)
> 70 anos	800 (UI)	1500 – 2000 (UI)
Gestantes 14 – 18 anos	600 (UI)	600 – 1000 (UI)
Gestantes > 18 anos	600 (UI)	1500 – 2000 (UI)
Lactantes 14 – 18 anos	600 (UI)	600 – 1000 (UI)
Lactantes > 18 anos	600 (UI)	1500 – 2000 (UI)

Fonte: Adaptado de Lampert (2018).

A Tabela 3 destaca a dose de manutenção diária recomendada pela *Endocrine Society* e o *Institute of Medicine*. Pode-se observar que a dose ela pode variar em função da idade bem como se é população geral ou população de risco

O limite diário superior tolerável dado pela *Endocrine Society (USA)* é de 10.000 UI/dia, o *Institute of Medicine (USA)* considera segura uma suplementação de até 4.000 UI/dia, e a Autoridade Europeia de Segurança e Alimentos recomenda atualmente permanecer abaixo de 4.000 UI/dia. Diferentemente do apresentado em diversos estudos, prevalece tabelas nutricionais brasileira com recomendações de ingestão diária de 200 UI/dia (Priestl et al., 2013; Maeda et al., 2014).

De acordo com Coimbra (2020) a dose diária recomendada internacionalmente é muito abaixo da dose fisiológica, ou seja, aquela produzida naturalmente pelo corpo quando o indivíduo está exposto de 10 a 20 minutos ao sol. Como apresentado recentemente, a dose fisiológica é um mínimo de 7.000 UI/dia para adultos com um índice de massa corporal (IMC) normal (Net, 2020).

Em entrevista ao Dr. Schweikart, o neurologista Dr. Cícero Galli Coimbra, afirma ser a dose fisiológica de vitamina D₃, à de 10.000 UI/dia, não sendo essa uma superdosagem potencialmente tóxica, mas aquela que o indivíduo produz de forma endógena, quando expõe o corpo ao sol, no período e tempo adequado. Discrepância elencada pelo mesmo, entre a prática médica e o conhecimento científico. (Net, 2020).

Dentre as principais vias de administração destinadas a vitamina D, cita-se: a via oral, a via transdérmica e a via injetável. Ao passo que dentre as fundamentais formas farmacêuticas empregadas como veículo para o transporte desta, apresenta-se: as cápsulas secas, as cápsulas gelatinosa, o óleo vegetal e o gel transdérmico (Guedes, 2020).

No entanto, em muitos países ainda é prevalente a divergência quanto a dose considerado ideal do colecalciferol (ou vitamina D₃), isto acaba por interferir em um não consenso internacional quanto a dose ótima para suplementação, em particular a quantidade segura, permitindo que indivíduos não faça o uso racional deste hormônio, ficando suscetíveis ao desenvolvimento de doenças oriundas da sua deficiência. É visto que atualmente vivemos em um mundo onde as pessoas cada vez mais fogem da exposição à radiação solar, ficando assim mais necessitadas da suplementação adequada deste hormônio, como forma preventiva ao aparecimento de diferentes doenças com o seu grau mais atenuado.

3.5 Níveis séricos

A 25-hidroxivitamina D ou calcidiol, é a principal forma circulante de vitamina D, com meia vida de 2 a 3 semanas, sendo o principal indicador no monitoramento dos status deste hormônio. Ao passo que a 1,25 di-hidroxivitamina D ou calcitriol não é útil para monitorar os status de vitamina D, o fato presente é sustentado pela observação do calcitriol na circulação com meia vida de 4 horas e concentrações séricas 1000 vezes menor que o calcidiol (Holick et al., 2011).

Os ensaios clínicos empregados na medição da 25 (OH) D, estão sujeitos à variabilidade, o que leva a uma não conclusão do valor considerado definido para indicação dos baixos ou altos status deste hormônio. Dentre as metodologias

laboratoriais para a medição do calcidiol, inclui a *RIA (Radio Imuno Assay)*, *HPLC* (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência) e a espectrometria de massa por cromatografia em fase líquida (Lee et al., 2018; Holick et al., 2011).

De acordo com a *Endocrine society (USA)*, os níveis abaixo de 20 ng/mL (50 nmol/L) indica um quadro de deficiência, ao passo que níveis entre 20 a 29,9 ng/mL (52–72 nmol/L) definem insuficiência e os níveis acima de 30 ng/mL (75 nmol/L) são os suficientes, já o *Institute of Medicine (USA)* considera que níveis (> 20 ng/mL) são suficientes para a maioria da população, classificação essa, baseada nos efeitos da vitamina D no metabolismo mineral e ósseo, com relação ao nível sérico ideal para outros aspectos da saúde humana, ainda prevalece as discussões (Lopes, 2014).

Já a toxicidade da vitamina D não é bem esclarecida na literatura médica. Laboratórios de referência apresentam valores variáveis quanto ao limite superior normal para os níveis da 25-hidroxivitamina D. Os níveis séricos de 25 (OH) D superiores a 150 ng/mL (375 nmol/L), podem resultar em intoxicação aguda de vitamina D, com a presença de sintomatologia, como a hipercalcemia, hipercalciúria e calcificação renal (Lee et al., 2018; Lopes, 2014) conforme exposto na Tabela 4.

Tabela 4 – Níveis séricos de vitamina D₃.

Interpretação	Valores ng/ml	Valores nmol/l
Deficiência	< 20 ng/ml	< 50 nmol/l
Insuficiência	20 – 30 ng/ml	50 – 75 nmol/l
Normal	30 – 60 ng/ml	75 – 150 nmol/l
Alto	60 – 90 ng/ml	150 – 225 nmol/l
Tóxico	> 150 ng/ml	> 375 nmol/l

Fonte: Adaptado de Net (2020).

A Tabela 4 indica os níveis séricos da vitamina D₃, em ng/mL e nmol/mL. De acordo com os níveis séricos da vitamina D₃, pode-se ter como quadro deficiência da vitamina até mesmo potencial de toxicidade apresentada por altos níveis.

Estudos anteriores se mostraram inconclusivos, quanto a mensuração normal dos níveis de 25-hidroxivitamina D, onde o mais cabível para tal análise, deveria ter como princípio a observação de indivíduos saudáveis, que se expõe com uma maior frequência ao sol, inclui entre esses, trabalhadores do campo, pescadores, trabalhadores de construção civil, dentre outras ocupações externas ao ar livre. Convém elencar que os seres humanos evoluíram com a cultura do sol. Estudos relatam que em ambientes ricos em sol, onde roupas ou práticas culturais não impedem a exposição adequada, a circulação 25(OH) D varia de 135 a 225 nmol/L (54-90 µg/L), (Hollis, 2005).

No entanto, a partir das análises observadas, permite que tenhamos cuidados quanto a definição correta dos níveis pressóricos de vitamina D, em deficiência, insuficiência, suficiência e toxicidade (Hollis, 2005).

3.6 Amplo espectro de ação da vitamina D₃

Entorno de 50 anos, a funcionalidade da vitamina D estava relacionada ao raquitismo, associando a ação deste hormônio a homeostase do cálcio e ao metabolismo ósseo e mineral. Com o avanço nas pesquisas, foi atribuído a este, outras funcionalidades importantes ao organismo (Pereira & Almeida, 2008).

Com as pesquisa e estudos crescentes envolvendo a vitamina D, foi sendo elencado que a atuação deste hormônio estava relacionada a sua ligação para com os receptores VDR (membro da superfamília do receptor nuclear), este receptor possui dois domínios distintos, o terminal N domínios de ligação ao DNA (DBD) e o terminal C domínio de ligação ao ligando (LDB), assim como alta afinidade à forma ativa da vitamina D (1,25 (OH)₂ D). Quando ativado, os receptores VDR migram para o interior do núcleo da célula e exercem seus efeitos regulatórios nas sequências específicas do DNA, formando complexos que poderão inibir ou ativar a atividade de determinados genes, o que implica nos efeitos biológico, oriundo deste.

Tal fato, serve de base para a versatilidade fisiológica da vitamina D, permitindo novas investigações no que rege os mecanismos moleculares de expressão gênica (Baeke et al., 2010; Pereira & Almeida, 2008).

A atividade biológica da 1,25 (OH)₂ D não se restringe apenas aos receptores (VDR) presente nos ossos, pele, intestino e rins, órgãos esses envolvidos na homeostase mineral e óssea. Mas, com o isolamento de clones de cDNA para o VDR de aves, humanos, camundongos e ratos levou a detecção desses receptores em outros tecidos e tipos de células ditos “não clássicos”, como é o caso do cérebro, dos olhos, coração, pâncreas ilhotas (células beta), células imunes, músculo, tecido adiposo, tireoide, paratireoide e glândulas suprarrenais, além da expressão da enzima ativadora da vitamina D (1 alfa-hidroxilase) nestes, permitindo a sua ativação local (Baeke et al., 2010; Ph et al., 2003).

3.7 Aplicação terapêutica do colecalciferol

3.7.1 Homeostase mineral e óssea

O calcitriol atua estimulando à absorção de cálcio e fosfato dietético, em porções diferentes do intestino delgado. Essa atividade foi demonstrada a partir do exame realizado em camundongos *VDR-null* (ausência dos receptores nucleares VDR) e *CYP27B1-null* (ausência da enzima ativadora 1 alfa-hidroxilase), onde nesses camundongos mutantes, toda a atividade biológica da vitamina D foi abolida, isso resultou em hipocalcemia acentuada, fato explicado pela má absorção de cálcio, decorrente da ausência da atividade da vitamina D, nesses. (Ph et al., 2003).

A deficiência de vitamina D tem como consequência a inadequada mineralização óssea e uma prejudicada deposição de cálcio e fosfato. Em estudos *in vitro*, Turner *et al.* demonstrou que o osso pode sintetizar 1,25 (OH)₂ D₃ (calcitriol), forma ativa da vitamina D₃. Eles descobriram que culturas primárias de células ósseas humanas, retiradas de biópsias da crista ilíaca e incubadas com 25 (OH) D (calcidiol) por 4 horas, sintetizaram 1,25 (OH)₂ D (calcitriol) e 1,24,25 (OH)₂ D (ácido calcitróico), com atividades específicas semelhantes em magnitude às das enzimas encontradas nas células renais. A supressão da atividade do CYP27B1 (enzima 1 alfa-hidroxilase) e a estimulação da atividade do CYP24A1 (enzima da superfamília do citocromo P450) pelo próprio 1,25 (OH)₂ D nessas células ósseas, apoiaram a ideia de que a produção de células ósseas do calcitriol poderia ser regulada para mediar o metabolismo mineral ósseo (Ph et al., 2003).

3.7.2 Sistema Nervoso Central (SNC)

Estudos de Harms *et al.* realizado em barragens de ratos alimentados com dieta pobre em vitamina D e expostos a nenhuma radiação UVB por 6 semanas antes da concepção, e depois durante toda a gravidez. Dez semanas depois do nascimento e já recebendo uma dieta enriquecida com vitamina D, os ratos jovens foram submetidos a uma série de testes que mediram comportamentos sociais, níveis de ansiedade, durante um teste de natação forçada, e atividade. Em comparação aos animais de controle, aqueles privados de vitamina D durante o pré-natal demonstraram exibir um efeito hiperlocomotor mais pronunciado após ser introduzido em um novo ambiente. Os sintomas observados nesses animais são consistentes com modelos animais de esquizofrenia (Wrzosek et al., 2013).

Segundo Abreu et al., em estudos nos filhos de barragens alimentadas com uma dieta deficiente em vitamina D foram submetidos a um teste de aprendizado olfativo. Em comparação a animais controle, os camundongos com deficiência de vitamina D exibiram dificuldade de aprendizagem na semana 30 após o nascimento. Além da perda de volume do hipocampo em camundongos com deficiência de vitamina D, observado até a semana 70 após o nascimento. Autores sugerem que a dificuldade de aprendizagem encontrada nos animais testados é resultado da deficiência de vitamina D alterando a expressão dos fatores envolvidos na neurotransmissão e na plasticidade sináptica (Wrzosek et al., 2013).

3.7.3 Sistema cardiovascular

Segundo Kestenbaum et al., em um estudo com 2.312 indivíduos saudáveis com 65 anos de idade, nos quais, após 14 anos de acompanhamento, descobriram que pacientes com PTH (paratormônio) - 65 pg/ml apresentavam um risco aumentado de 30% (IC 95%: 6-61%) de incidência de IC (insuficiência cardíaca). Convém deixar claro que o hiperparatireoidismo secundário, leva a um aumento na pressão arterial, contribui para remodelamento cardíaco na insuficiência cardíaca (IC) secundária, para a hipertrofia, apoptose e fibrose do ventrículo, sendo o calcitriol o principal responsável por suprimir a produção do hormônio da paratireóide (PTH) (Bacelar et al., 2020).

Um dos sistemas bases para o desenvolvimento da Hipertensão Arterial (HA), é o Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA). Mediante estudos, foi apresentado a correlação inversa entre os níveis de vitamina D e a atividade do SRAA. Foi observado em um estudo em modelo de ratinho, que a 1,25 (OH)₂ D (calcitriol) é eficaz na regulação do sistema renina-angiotensina para baixo e a diminuição da pressão arterial. (Bacelar et al., 2020; Holick, 2004).

3.7.4 Neoplasias

Gross *et al.* usaram doses crescentes de calcitriol para tratar 7 pacientes com CaP (câncer de próstata) recorrente após terapia com raio-x ou prostatectomia. Os pacientes sob terapia não apresentaram evidências de metástases e o único sinal de doença recorrente foi o aumento do nível de PSA. O tempo de duplicação do PSA após calcitriol foi comparado com o tempo de duplicação na linha de base. Em 7 de 7 pacientes, a taxa de aumento do PSA foi substancialmente diminuída pelo calcitriol. Esta foi a primeira evidência de que a vitamina D poderia ser eficaz para retardar a progressão do CaP (Feldman et al., 2000).

3.7.5 Sistema Imune

3.7.5.1 Doenças infecciosas

A progressão da tuberculose foi significativamente associada a níveis plasmáticos de vitamina D relativamente mais baixos. A doença progrediu em 7 (23%) dos 30 pacientes com níveis plasmáticos de vitamina D no tercil mais baixo (< 7 ng/mL), 1 (3%) de 32 com níveis de vitamina D no tercil intermediário (7–13 ng/mL) e nenhum dos 30 no tercil mais alto (> 13 ng/mL) (Talat et al., 2010).

Uma recente meta-análise de 25 RCTs, mostrou que a suplementação com a vitamina D₂ ou D₃ pode proteger contra o desenvolvimento de infecção do trato respiratório agudo (IRA) em comparação com o placebo (taxa de probabilidade de 0,88; IC de 95%: 0,81-0,96) (Charoenngam & Holick, 2020).

3.7.5.2 Doenças autoimune

Nas últimas décadas houve um aumento no número de pacientes diagnosticados com doenças autoimunes (AMON et al., 2022).

A literatura nos apresenta a função da vitamina D₃ no sistema imune, como reguladora da imunidade inata e adaptativa. Assim, recentemente, foi elaborada uma hipótese sobre a relação da resistência adquirida à vitamina D₃, como uma das principais causas de doenças autoimunes, uma vez que a presença de polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) dentro dos genes do sistema da vitamina D, resulta em resistência individual e resposta reduzida desse hormônio (AMON et al., 2022). Amon et al. (2022), relataram que em 130 pacientes investigados por análise genética de rotina para polimorfismos de nucleotídeo único no metabolismo da vitamina D, eles apresentaram em um total de 73,9%, mais de quatro mutações em nove genes diferentes.

A administração do calcitriol ($1,25 \text{ (OH)}_2 \text{ D}_3$) e/ou seus análogos, promoveu a inibição da insulite (destruição autoimune das células beta-pancreática) e por consequência levou ao retardo no curso da diabetes mellitus I, em camundongos. Foi observado que o calcitriol atua tanto a nível central como periférico, com ação na diferenciação no timo, das células T e células DCs. Como apresentado em estudo, após a administração do $1,25 \text{ (OH)}_2 \text{ D}_3$ em pacientes pré-diabéticos, foi analisado um aumento na deleção de linfócitos T no timo, ao passo que uma redução no número de linfócitos T resistentes à apoptose, fato este oposto ao que ocorre em indivíduos pré-diabéticos (Baeke et al., 2010).

Um estudo piloto forneceu 35.000 UI/dia de vitamina D_3 à 9 pacientes com psoríase e 16 pacientes com vitiligo com deficiência ou insuficiência de vitamina D, por seis meses demonstraram uma melhora significativa na área da psoríase e no índice de gravidade (PASI) em todos os pacientes com psoríase e repigmentação de 25 a 75% em 14 dos 16 pacientes com vitiligo, sem desenvolvimento de complicações sugestivas de toxicidade da vitamina D, incluindo hipercalcemia, cálculos renais, nefrocalcinose ou hipercalciúria. Estudos foram relatando que a gravidade da psoríase era reduzida para aqueles com níveis adequados de $25 \text{ (OH)} \text{ D}$ (Charoenngam & Holick, 2020).

4. A Bionanotecnologia Direcionada ao Colecalciferol

4.1 O sistema bionanotecnológico aplicado à vitamina D_3

4.1.1 Descrição

O princípio de nanotecnologia é precursor e promissor há alguns anos, embasado na teoria do estudo dos átomos, foi elucidado pelo pioneiro na área de computação quântica, o físico norte-americano Richard Feynman (1918 - 1988); este, tratou a possibilidade da manipulação de moléculas e da construção de componentes nanometricamente pequenos, com propriedades singulares (Schulz, 2018).

Silva (2003) destaca a importância do desenvolvimento da nanotecnologia sobre a economia mundial citando redução de matérias-primas, do consumo energético de processos industriais, menos agressão ao meio ambiente e maior proteção à saúde do consumidor (Silva, 2003 *apud* Fahning & Lobão, 2011).

A nanociência, quando destinada à vida, recebe o nome de nanobiotecnologia. Esta, possibilitará o desenvolvimento de dispositivos singulares, sendo, portanto, baseados em escala nanométrica. Detidos da informação para examinar, manipular ou simular os sistemas biológicos (Lacava & Morais, 2002).

Entre aplicações desenhadas, associando as quais possuem capacidade promissora à inovação positiva, é possível observar através de uma visão ampliada, que inclui qualidade em saúde e segurança tecnológica, onde estão a nanobiotecnologia e os nanofármacos (Lacava & Morais, 2002).

4.1.2 Exposição biodinâmica

As nanocápsulas são obtidas através da encapsulação, que consiste em uma compartimentalização de substâncias em carreadores, cujo tamanho se estabelece na faixa nanométrica, entre 50 e 300 nm (Schmaltz et al., 2005).

As nanopartículas lipídicas são constituídas de insumos biodegradáveis e fisiológicos, análogos à estrutura da pele (Daudt et al., 2013).

A eficácia terapêutica é observada quando o princípio ativo é transformado em nanocápsulas, que são vesículas nanométricas que incorporam a substância e evita com que a mesma seja adicionada diretamente no produto, evitando a aplicação de solventes (Zucco et al., 2019).

O nanoencapsulamento é uma promissora alternativa que acrescenta maior estabilidade ao produto e, ainda, permite a liberação modificada do princípio ativo na forma farmacêutica, com o aumento da biodisponibilidade e a possibilidade de

direcionamento à sítios específicos. Tal sistema diferencia-se do modelo convencional, onde o fármaco encontra-se livre, acontecendo a ação diretamente no local; evitando-se possíveis danos secundários ao paciente (Fahning & Lobão, 2011).

Essa opção é oferecida pelo setor farmacêutico, as nanocápsulas carregam consigo objetivos promotores de absorção cutânea e benefícios de ação farmacológica ao paciente (Zucco et al., 2019).

O emprego das nanocápsulas tem como objetivo: proteção de princípios ativos sensíveis, minimizar aromas indesejáveis, e preservar incompatibilidades entre os componentes da formulação (Schmaltz et al., 2005).

A bionanotecnologia se apresenta como um dos principais recursos para esta nova alternativa tecnológica, sinalizando uma opção importante no combate à depreciação celular cutânea. Pelo fomento do desenvolvimento à pesquisa para alcançar os produtos inovadores, capazes de integralizar a nanotecnologia baseada em soluções personalizadas (Carvalho, 2018).

4.2 Estrato de técnicas empregadas em bionanotecnologia

A reologia do princípio ativo desafia a tecnologia para garantia da entrega segura de um determinado produto, o que se configura em frações minimizadas disponíveis ao organismo (Fahning & Lobão, 2011). Contudo, a escala nanométrica oferece vantagens aos compostos lipofílicos, ao passo que, o presente objeto de estudo se concentra nesta interação que difere das observadas habitualmente.

A amplificação da estrutura e possibilidades, que carregam os nanomateriais, são de relevância crescente para a indústria farmacêutica, sendo promissor como um eficaz transportador (Mohammadi et al., 2017). A literatura os revisa, elencando suas formas evidentes, com os métodos pela nanoencapsulação do hormônio D.

4.2.1 Emulsificação da vitamina D nanoencapsulada

Esta técnica envolve pelo menos duas fases imiscíveis (lipofílica/hidrofílica), em que uma precisa ser dispersa na outra como pequenas gotas esféricas (Maurya et al., 2020).

Baseado no arranjo espacial de duas fases, o sistema de emulsão é geralmente classificado em óleo em água (O / A) ou água em óleo (A / O).

A partir disso, ambas requerem a estabilização por surfactantes e emulsificantes. Além da viabilidade de um antioxidante, melhorando a estabilidade da vitamina D (Maurya et al., 2020).

4.2.2 Nanoencapsulação da vitamina D aplicando lipossoma

“Lipossomos são estruturas líquidas esféricas nas quais um núcleo aquoso é delimitado por um único (lipossomo unilamelar) ou múltiplas bicamadas lipídicas (lipossomos multilamelares)” (Maurya et al., 2020).

A vitamina D apresenta elevada estabilidade físico-química quando integrada ao lipossoma. Por isso, essa aplicação tem se tornado a técnica de encapsulamento mais adotada (Maurya et al., 2020).

O lipossoma possui a capacidade de aceitar componentes bioativos, tanto com afinidade pela água, quanto para gorduras; sendo este abrigo individual ou simultâneo (Maurya et al., 2020).

Ademais, sua flexibilidade na composição também é acompanhada por uma promessa de ser biocompatível com o tecido animal, devido simular a membrana plasmática natural (Maurya et al., 2020).

4.2.3 Encapsulamento da vitamina D₃ a partir de complexo molecular

A formação deste conjunto é feita utilizando-se de ciclodextrina. “São oligossacarídeos cíclicos que possuem uma cavidade hidrofóbica interna e uma camada externa hidrofílica. Eles são produtos de transformação bioquímica do amido” (Bakirova et al., 2020). A qual permite hospedar agentes com atividade biológica em seu interior.

Para Bakirova *et al.* (2020): “Moléculas lipofílicas são capazes de se integrar na parte interior da ciclodextrina, formando complexos de inclusão do tipo ‘hóspede-hospedeiro’. Isso proporciona mudanças significativas nas propriedades físico-químicas das substâncias ligadas; a estabilidade dos componentes ‘hóspedes’, sensíveis aos efeitos do oxigênio e/ou da luz, aumenta junto com a solubilidade”.

O complexo molecular da ciclodextrina, usualmente, é aproveitado nas formulações farmacêuticas a fim de avaliar a estabilidade da vitamina D contra possíveis tensões físico-químicas (Maurya *et al.*, 2020).

4.3 Nanoencapsulação combinada entre nanocomplexos lipídicos

No princípio dos anos 90, as nanopartículas lipídicas sólidas (SLNs) consistiram um sistema alternativo de administração de medicamentos em conformidade aos carregadores convencionais existentes, como emulsões, lipossomas e nanopartículas poliméricas (Mohammadi *et al.*, 2017).

No entanto, ao que parece Mohammadi *et al.* (2017), a vazão de medicamentos e a capacidade inadequada de carga do SLN conduziram ao desenvolvimento de uma segunda geração reformada de nanopartículas lipídicas, a saber, veículo lipídico nanoestruturado (NLC).

4.3.1 Nanopartículas lipídicas sólidas (SLN)

Procedimento proposto ao encapsulamento de vitaminas, visto se adequar à estrutura em razão do seu modelo híbrido: lipossoma e emulsão (Maurya *et al.*, 2020).

O arranjo destes dois sistemas, biocompatíveis, possibilita uma série de vantagens, no que diz respeito à alta capacidade de carga de drogas; porém, esse mecanismo passa a ser ineficiente quando supera e não mais previne o vazamento de medicamentos, comprometendo a entrega (Mohammadi *et al.*, 2017).

“A propriedade do SLN (nanopartículas lipídicas sólidas) de encapsular e proteger a vitamina D ainda é inexplorada” (Maurya *et al.*, 2020).

4.3.2 Transportadores lipídicos nanoestruturados (NLC)

Designado como o artifício com maior propensão à via de administração dos medicamentos (Maurya *et al.*, 2020).

Composto por fase aquosa de surfactantes mais uma matriz; através da qual se tem a mistura de lipídios sólidos e líquidos (Mohammadi *et al.*, 2017).

Estes, por sua vez, configuram uma nanoestrutura desordenada, responsável pela facilidade da capacidade de carga e, conseqüente, interrupção de vazamento do medicamento durante o aprisionamento; assim, contribuindo para a modulação da liberação, até o seu destino-alvo (Mohammadi *et al.*, 2017).

4.4 Polímero versus lipídio: a toxicidade das nanopartículas de vitamina D

A categorização principal sugerida para um sistema nanoparticulado é subdividido em dois grupos fundamentais: com base em polímeros e lipídios (Mohammadi *et al.*, 2017).

As pesquisas científicas acerca de nanopartículas elaboradas a partir dos polímeros apontam certo grau tóxico destas macromoléculas, muitas vezes, relacionado ao fato típico de promoverem a degradação ambiental, além dos solventes orgânicos. Já a existência controversa de biopolímeros limita às investigações sobre o tema, devido sua adequação ainda ser restrita (Maurya *et al.*, 2020).

Destinado à resolução do impasse associado pelas nanopartículas poliméricas, os lipídios são introduzidos como veículos eletivos, isto é, uma promissora alternativa para substâncias lipofílicas. Os medicamentos hidrofóbicos, e, portanto, pouco solúveis, são aprimorados através dos nanomateriais, que otimizam a biodisponibilidade oral (Mohammadi et al., 2017).

Em benefício dos materiais biodegradáveis e produtos naturais, os riscos à saúde podem ser diminuídos, sendo estes achados toxicológicos possivelmente provenientes das estruturas sintéticas (Maurya et al., 2020).

5. Considerações Finais

Diante do desenvolvido em revisão, o presente estudo possibilitou uma análise mais direcionada quanto ao tema em questão, permitindo assim, destacar pontos principais envolvendo o colecalciferol e suas aplicabilidades terapêuticas, além da amplitude dos nanossistemas que possuem a capacidade como carreadores deste hormônio.

Mediante estudos *in vitro* e *in vivo*, foi possível observar sua funcionalidade hormonal de grande valia para a saúde dos indivíduos, destacando a importância da adequada suplementação, observação essa, alinhada à aplicação nanotecnológica, pela qual permite com o emprego de nanossistemas, a veiculação do colecalciferol. Tendo em mente a suplementação adequada, segura e eficiente deste hormônio, gerando qualidade de vida aumentada de uma população.

A ciência dos nanomateriais é precursora de uma tecnologia inovadora baseada em escala na ordem de nanômetros. Sendo assim, a nanotecnologia se apresenta como uma alternativa à garantia de entrega (ligação 'molécula-receptor') do princípio ativo, obtendo otimização da biodisponibilidade.

Nesse aspecto, a nanobiotecnologia recebe essa denominação pois é aplicada à vida; a qual possibilita o desenvolvimento de dispositivos personalizados. Trazendo consigo a qualidade em saúde ao usuário, inovação farmacêutica, bem como menos agressão ao meio ambiente, através da redução no número e uso de matérias-primas.

Perante os resultados expostos em pesquisa, pode-se concluir que foi alcançado o estabelecido inicialmente, com os objetivos a apresentar, nivelado aos problemas de pesquisa instaurados. Contudo, visto a relevância deste hormônio na saúde humana, juntamente às análises da sua aplicação com os nanossistemas, espera-se que seja um estudo de base para posteriores pesquisas práticas laboratoriais.

Vale ressaltar a necessidade de estudos posteriores para explorar o potencial terapêutico da vitamina D, bem como a aplicabilidade em novos sistemas terapêuticos para melhorar parâmetros físico-químicos e, assim, se ter uma melhoria na sua utilização racional.

Referências

- Alves, M., Bastos, M., Leitão, F., Marques, G., Ribeiro, G., & Carrilho, F. (2013). Vitamina D: importância da avaliação laboratorial. Importância da avaliação laboratorial. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*, 8(1), 32-39. <https://doi.org/10.1016/j.rpedm.2012.12.001>.
- Amon, Ulrich *et al.* (2022). Safety Data in Patients with Autoimmune Diseases during Treatment with High Doses of Vitamin D3 According to the "Coimbra Protocol". *Nutrients*, [S.L.], 14 (8), 1575, 10 abr. 2022. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/nu14081575>.
- Anderson, P. H., May, B. K., & Morris, H. A. (2003). Vitamin D metabolism: New Concepts and Clinical Implications. *Clin Biochem Rev.*, 24(1), 13-26.
- Bacelar, S. M., Bacelear, I. F., & Alcolumbre, S. B. (2020). A relação direta entre vitamina D e insuficiência cardíaca: Uma revisão sistêmica. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, 2(6), 34-51. <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2020v2n6p34-51>.
- Baeke, F., Takiishi, T., Korf, H., Gysemans, C., & Mathieu, C. (2010). Vitamin D: modulator of the immune system. *Current Opinion In Pharmacology*, 10(4), 482-496. <http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2010.04.001>.
- Bakirova, R., Nukhuly, A., Iskineyeva, A., Fazylov, S., Burkeyev, M., Mustafayeva, A. et al. (2020). Obtaining and Investigation of the β -Cyclodextrin Inclusion Complex with Vitamin D3 Oil Solution. *Scientifica*, 2020, 1-8. <http://dx.doi.org/10.1155/2020/6148939>.
- Barral, D., Barros, A. C., & Araújo, R. P. C. (2007). Vitamina D: uma abordagem molecular. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*, 7(3), 309-315.

- Câmara, Janaína Lopes *et al.* (2021). Vitamina D: uma revisão narrativa / vitamin d. *Brazilian Journal Of Health Review*, [S.L.], 4 (2), 5904-5920. <http://dx.doi.org/10.34119/bjhrv4n2-152>.
- Carvalho, L. P. (2018). *Nanotecnologia aplicada à dermatocósmética*. 2018. 83 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, 2018.
- Charoenngam, N., & Holick, M. F. (2020). Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients*, 12(7), 2097. <http://dx.doi.org/10.3390/nu12072097>.
- Daudt, R. M., Emanuelli, J., Kulkamp-Guerreiro, I. C., Pohlmann, A. R., & Guterres, S. S. (2013). A nanotecnologia como estratégia para o desenvolvimento de cosméticos. *Ciência e Cultura*, 65(3), 28-31. <http://dx.doi.org/10.21800/S0009-67252013000300011>.
- Fahning, B. M., & Lobão, E. B. (2011). *Nanotecnologia aplicada a fármacos*. 2011. 98 f. TCC (Graduação) - Curso de Farmácia, Faculdade Católica Salesiana do Espírito Santo, Vitória, 2011.
- Feldman, D., Zhao, X. Y., & Krishnan, A. V. (2000). Editorial/Mini-Review: vitamin d and prostate cancer. *Endocrinology*, 141(1), 5-9. <http://dx.doi.org/10.1210/endo.141.1.7341>.
- Feldman, W. *Vitamina d e esclerose múltipla: A chave brasileira das doenças autoimune*. Ipsis Gráfica Editora, 2014.
- Guedes, L. (2020). Vitamina D: vias e formas de administração. 26 jun. 2020. Facebook: Protocolo Coimbra - Brasil. <https://www.facebook.com/protocolocoimbrasil/posts/1641427546015148>.
- Holick, M. F. (2004). Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *The American Journal Of Clinical Nutrition*, 79(3), 362-371. <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/79.3.362>.
- Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P. et al. (2011). Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(7), 1911-1930. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-0385>.
- Hollis, B. W. (2005). Circulating 25-Hydroxyvitamin D Levels Indicative of Vitamin D Sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin d. *The Journal Of Nutrition*, 135(2), 317-322. <http://dx.doi.org/10.1093/jn/135.2.317>.
- Lacava, Z. G. M., & Morais, P. C. (2002). *Nanobiotecnologia e Saúde*. <https://www.comciencia.br/dossies-1-72/reportagens/nanotecnologia/nano15.htm>.
- Lampert, Y. (2018). Vitamina D. <http://www.jsemanal.com.br/5932-vitamina-d>.
- Lang, C., Wang, M., Chiang, C., & Lu, K. (2014). Vitamin D and the Immune System from the Nephrologist's Viewpoint. *Isrn Endocrinology*, 2014, 1-11. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/105456>.
- Lee, J. P., Tansey, M., Jetton, J., & Krasowski, M. (2018). Vitamin D Toxicity: A 16-year retrospective study at an Academic Medical Center. *Laboratory Medicine*, 49(2), 123-129. <http://dx.doi.org/10.1093/labmed/lmx077>.
- Lichtenstein, A., Ferreira-Júnior, M., Sales, M. M., Aguiar, F. B., Fonseca, L. A. M., Sumita, N. M. et al. (2013). Vitamina D: ações extraósseas e uso racional. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 59(5), 495-506. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ramb.2013.05.002>.
- Lopes, P. M. A. (2014). *O papel da vitamina D nas Doenças Auto-imunes Sistêmicas*. <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/76766/2/32895.pdf>.
- Maeda, S. S., Borba, V. Z. C., Camargo, M. B. R., Silva, D. M. W., Borges, J. L. C., & Bandeira, F. (2014). Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 58(5), 411-433. <http://dx.doi.org/10.1590/0004-2730000003388>.
- Martins e Silva, J. (2007). *Breve história do raquitismo e da descoberta da vitamina D*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17940496/>.
- Maurya, V. K., Bashir, K., & Aggarwal, M. (2020). Vitamin D microencapsulation and fortification: trends and technologies. *The Journal Of Steroid Biochemistry And Molecular Biology*, 196, 105489. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.105489>.
- Medeiros, L. A. *Desenvolvimento farmacotécnico de cápsulas de colecalciferol de uso terapêutico: um estudo comparativo com formulações magistrais*. 2013. 91 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2013.
- Mohammadi, M., Pezeshki, A., abbasi, M. M., Ghanbarzadeh, B., & Hamishehkar, H. (2017). Vitamin D3-Loaded Nanostructured Lipid Carriers as a Potential Approach for Fortifying Food Beverages; in Vitro and in Vivo Evaluation. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 7(1), 61-71. <http://dx.doi.org/10.15171/apb.2017.008>.
- Net (2020) Vitamin D: o hormônio do sol. O hormônio do Sol <https://www.vitamin-d.net/vitamin-d3/>.
- Pelfrène, A. F. (2010). *Rodenticides*. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123743671001002>.
- Pereira, F.; & Almeida, M. D. V. (2020). Vitamina D: uma verdadeira hormona. 2008. <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/10777/2/47749.pdf>.
- Peters, B. S. E., & Martini, L. A. (2015). Vitamina D. https://ils.org/brasil/wp-content/uploads/sites/9/2016/05/artigo_vitamina_D_espanhol-FINAL.pdf.
- Pimentel, L. F., Jácome Júnior, A. T., Mosqueira, V. C. F., & Santos-Magalhães, N. S. (2007). Nanotecnologia farmacêutica aplicada ao tratamento da malária. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 43(4), 503-514. <http://dx.doi.org/10.1590/s1516-93322007000400003>.
- Pinheiro, T. M. (2015). *A Importância Clínica da Vitamina D*. https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/5301/1/PPG_27959.pdf.

- Priehl, B., Treiber, G., Pieber, T. R., & Amrein, K. (2013). Vitamin D and Immune Function. *Nutrients*, 5(7), 2502-2521. <http://dx.doi.org/10.3390/nu5072502>.
- SAÚDE, ORM. *A importância da vitamina D na saúde*. 2013. <http://ormsaude.orm.com.br/?p=195#.Xuyym2hKhPY>.
- Schmaltz, C., Santos, J. V., & Guterres, S. S. (2005). Nanocápsulas como uma tendência promissora na área cosmética: a imensa potencialidade deste pequeno grande recurso. *Infarma*, 16(13), 80-85. <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9126-rbef-2017-0375>.
- Schulz P (2018). Há mais história lá embaixo - um convite para rever uma palestra. *Rev. Bras. Ensino Fis.*, 40 (4), 1-5.
- Talat, N., Perry, S., Parsonnet, J., Dawood, G., & Hussain, R. (2010). Vitamin D Deficiency and Tuberculosis Progression. *Emerging Infectious Diseases*, 16(5), 853-855. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1605.091693>.
- Wrzosek, M., Lucaszewicz, J., Wrzosek, M., Jakubczyk, A., Matsumoto, H., Piatkiewicz, P. et al. (2013). Vitamin D and the central nervous system. *Pharmacological Reports*, 65(2), 271-278. [http://dx.doi.org/10.1016/s1734-1140\(13\)71003-x](http://dx.doi.org/10.1016/s1734-1140(13)71003-x).
- Wu, Zengrong. (2022). The Role of Vitamin D in Immune System and Inflammatory Bowel Disease. *Journal Of Inflammation Research*. Changsha, 28 (15), 3167-3185.
- Zucco, A., Sousa, F. S., & Romeiro, M. C. (2019). *Cosméticos naturais: uma opção de inovação sustentável nas empresas*. <http://www.engema.org.br/XVIENGEMA/405.pdf>. Acesso em: 18 ago. 2019.