

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Mestrado Integrado em Medicina

Ano letivo 2012/2013

Vitamina D

Ana Carolina Freitas Reis Ferreira

Correio eletrónico: anacrferreira@gmail.com

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Pólo III, Ciências da Saúde - Azinhaga de
Santa Comba, Celas-3000-518 Coimbra – Portugal

Resumo

Introdução

O atual interesse em torno da vitamina D é motivado por duas forças impulsionadoras: a tendência de agravamento mundial da insuficiência nutricional da vitamina D, sendo já reconhecida como um problema de saúde pública e os recentes achados acerca das suas ações endócrinas e não hormonais.

O impacto da hipovitaminose D é, então, alvo de imensos estudos, que visam não só aferir os grupos de maior incidência, os seus fatores de risco e as suas consequências clínicas, como também avaliar a metodologia diagnóstica mais adequada e a potencial resolução deste déficit, através da suplementação de vitamina D.

Objetivos

Neste trabalho, pretende-se reunir os mais recentes conhecimentos no âmbito da deficiência da vitamina D, através de uma pesquisa detalhada da Literatura consagrada e indexada, com recurso a bases de dados e artigos de referência.

Desenvolvimento

A vitamina D é uma pró-hormona, obtida por síntese endógena cutânea ou por fonte dietética, cujo metabolito ativo desempenha ação fundamental na remodelação esquelética e equilíbrio fosfo-cálcico. Para além disso, é provável que esta vitamina seja operacional em outros cinco sistemas fisiológicos, gerando importantes respostas biológicas: muscular, imunológico, cardiovascular, neurológico e ginecológico. Do mesmo modo, reconhece-se uma função de relevo da vitamina D, no controlo do ciclo celular e no processo patológico do cancro.

A fonte major de vitamina D é a luz solar e, na ausência dessa fonte, é difícil ou mesmo impossível obter uma quantidade adequada de vitamina D da dieta, para satisfazer as necessidades do corpo. O *status* corporal da vitamina D é preferencialmente estudado através do doseamento de calcifediol: concentrações inferiores a 20ng/ml traduzem uma deficiência. A suplementação, sob a

forma de ergocalciferol ou colecalciferol, constitui a melhor solução terapêutica para a deficiência de vitamina D no homem, sendo segura e de baixo custo. Existem escassos relatos acerca da sua toxicidade.

Conclusões

De acordo com os atuais conhecimentos, a suplementação de vitamina D está apenas indicada para a resolução e prevenção dos distúrbios osteometabólicos a si associados, sendo ainda prematuro assegurar algum papel preventivo, noutras patologias crónicas. Além disso, a investigação orientada sobre os benefícios do rastreio populacional da hipovitaminose D deve continuar, de modo a que sejam demonstradas estratégias com viabilidade e custo-eficácia, bem como vantagens em termos de resultados com impacto na saúde. Assim, é ainda precoce recomendar o rastreio em larga escala, estando este apenas indicado a grupos de risco específicos.

Palavras-chave

Vitamina D; Deficiência; Hipovitaminose D; Osteomalácia; Quedas; Idosos; Suplementação; Benefícios; Riscos

Abstract

Introduction

The current interest surrounding vitamin D is motivated by two driving forces: the aggravation trend of vitamin D global nutritional insufficiency, which is now recognized as a public health problem and the recent findings about their hormonal and non hormonal actions.

Thereby, the hypovitaminosis D impact is a huge target of many studies that aim to assess not only the groups with the highest incidence, its risk factors and its clinical consequences, as well as evaluating the most appropriate diagnostic methodology and potential resolution of this deficit through supplementation of vitamin D.

Objective

This work is intended to bring together the latest knowledge in the context of vitamin D deficiency, via a detailed survey of the devoted and indexed literature using databases and reference articles.

Development

Vitamin D is a prohormone, obtained of dietary source or by endogenous skin synthesis, whose active metabolite plays fundamental action in skeletal remodeling and phosphocalcic balance. In addition, it is likely that this vitamin is operating in five other physiological systems, generating significant biological responses: muscle, immune, cardiovascular, neurological and gynecological. Similarly, it is recognized a relevant function of vitamin D in cell cycle control and cancer disease process.

The vitamin D major source is sunlight and in the absence of such source is difficult or even impossible to obtain an adequate amount of vitamin D in the diet, to meet the body's needs. The body's vitamin D status is preferably studied by dosing calcifediol: concentrations below 20ng/ml reflect a deficiency. The supplementation in the form of ergocalciferol or cholecalciferol is the best

solution for the vitamin D deficiency treatment in man and is safe and low cost. There are few reports about its toxicity.

Conclusion

According to current knowledge, vitamin D supplementation is indicated only for prevention and resolution of associated osteometabolic disorders and it's still premature to ensure some preventive role in other chronic conditions. Moreover, research on the benefits of targeted screening population of hypovitaminosis D should continue to create strategies with feasibility and cost-effectiveness as well as having an impact on health outcomes. Thus, it is early to recommend screening on a large scale, so that is only indicated in specific risk groups.

Keywords

Vitamin D; Deficiency; Hypovitaminosis D; Osteomalacia; Fall; Eldery; Supplementation; Benefits; Risks

Lista de abreviaturas

D₂ = Ergocalciferol

D₃ = Colecalciferol

DBP = Proteína de ligação da vitamina D

25(OH)D = Calcifediol

1,25(OH)₂D = Calcitriol

VDR(s) = Recetor(es) da vitamina D

PTH = Hormona Paratiróide ou Paratormona

GH = Hormona de Crescimento

DMO = Densidade Mineral Óssea

FPC = Fator de Proteção Cutânea

UVB = Ultravioleta B

FGF-23 = Fator de Crescimento de Fibroblastos tipo 23

IGF-1 = Fator de Crescimento Insulínico tipo 1

TNF α = Fator de Necrose Tumoral alfa

INF γ = Interferão gama

MHC = Complexo Major de Histocompatibilidade

SRAA = Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

Índice

Resumo	2
Palavras-chave	3
Lista de abreviaturas	6
1. Introdução	9
2. Métodos	11
3. Metabolismo ósseo e Equilíbrio fosfo-cálcico	12
4. Vitamina D	16
4.1) A Importância da vitamina D.....	19
4.2) Mecanismos Reguladores da ação da vitamina D.....	21
4.3) <i>Status</i> e Distribuição Corporal da vitamina D	22
5. Deficiência da Vitamina D.....	24
5.1) Impacto Epidemiológico	24
5.2) Etiologia.....	28
5.3) Manifestações clínicas	31
5.4) Linhas de Orientação Clínica – Diagnóstico	32
6. Suplementação da Vitamina D	37
6.1) Fundamentos – Tratamento e Prevenção	37
6.2) Relação Risco-Benefício.....	43
6.2.1) Efeitos da correção do <i>status</i> de Vitamina D	44
6.2.2) Vitamina D e a Função Muscular.....	45
6.2.3) Vitamina D e o Sistema Imunitário	46
6.2.4) Vitamina D e o Risco Cardiovascular	49
6.2.5) Vitamina D e as Patologias Neurodegenerativas	51
6.2.6) Vitamina D e o Cancro.....	53
6.2.7) Vitamina D, Fertilidade e Patologia Ginecológica.....	54
6.2.8) Toxicidade da Vitamina D	55

7. Conclusão.....	58
8. Agradecimentos	61
9. Referências Bibliográficas.....	62

1. Introdução

A vitamina D (calciferol) surge, no homem, como um composto único, não só por ser produzida na pele exposta a radiação ultravioleta (UV), como pelas funções que desempenha como pró-hormona.^[1-4] É fundamental no metabolismo ósseo e equilíbrio fosfo-cálcico, estando a sua insuficiência crónica associada a um hiperparatiroidismo secundário, com conseqüente aumento do turnover ósseo, perda de massa óssea e acréscimo do risco de fraturas de baixo impacto.^[5,6] São também atribuídas à vitamina D funções extra-ósseas importantes, graças à ativação de recetores presentes em diversos sistemas de órgãos, nomeadamente muscular, imunitário, cardiovascular e neurológico.^[1,7,8] Nos últimos 40 anos, estabeleceu-se que o sistema endócrino da vitamina D é operacional em, pelo menos, 38 tecidos do corpo humano,^[3,8] estando cerca de 3% do genoma humano regulado, direta ou indiretamente, pela hormona.^[2]

Deste modo, níveis adequados de calciferol, obtidos a partir da dieta ou por síntese cutânea são essenciais para a manutenção da saúde óssea ao longo da vida e, em particular, nas mulheres pós-menopáusicas e idosos, nos quais a osteoporose é mais prevalente.^[1,3,9]

A Osteoporose é, atualmente, uma doença crónica que constitui um problema de saúde pública.^[3,10-12] Foi estimado que 10 milhões de indivíduos sofrem desta patologia, enquanto outros 34 milhões possuem baixa densidade mineral óssea (DMO).^[10] São inúmeras as evidências acerca do papel desempenhado pelo défice de vitamina D, nestes fenómenos de enfraquecimento estrutural ósseo.^[1,3,12-15]

A pele tem a capacidade de sintetizar as quantidades suficientes de vitamina D ao organismo, se exposta à luz solar em intensidade e duração apropriadas.^[1-3] Contudo, esta exposição está muitas vezes limitada, sendo influenciada por inúmeros fatores, como a latitude da zona geográfica, estação do ano, hora do dia, superfície corporal exposta ao sol e duração de exposição, uso de cremes com proteção solar, pigmentação da pele, obesidade e idade.^[1-3,16-18] Em adição, as fontes dietéticas de calciferol são escassas: as principais são os óleos de peixe e os alimentos enriquecidos (produtos

lácteos e pão), disponíveis no mercado de algumas áreas geográficas, particularmente no norte da Europa, fazendo parte de uma política de saúde preventiva.^[1,19] Assim, surge a necessidade de melhorar a suplementação continuada de vitamina D, para além de cálcio, sobretudo na população em risco.^[8]

O interesse renovado em redor da síntese, metabolismo e ação da vitamina D pode então ser atribuído a duas forças motrizes: a tendência de agravamento, a nível mundial, da sua insuficiência nutricional e os novos conhecimentos acerca das suas ações não hormonais, endócrinas e parácrinas, no homem.^[1,7-9,16,20] Além disso, se o *status* mundial da vitamina D estiver, na realidade, causalmente associado com algumas das patologias major humanas, como infeções, neoplasias, doenças metabólicas e cardiovasculares, não seria de todo surpresa se traduzisse também um incremento da mortalidade.^[15]

Em Portugal, foram poucos os estudos realizados neste contexto, desconhecendo-se a real prevalência de valores inadequados de vitamina D.^[20-22] No entanto, foi estimado que 20 a 100% das populações feminina e idosa dos E.U.A., Canadá e Europa apresentam um défice desta vitamina. Este fato leva a questões sobre o impacto da hipovitaminose D na saúde da população e à busca de linhas de orientação clínica para o diagnóstico, tratamento e prevenção da deficiência da vitamina D.^[1]

Os objetivos principais deste trabalho visam integrar os mais recentes conhecimentos no âmbito da identificação dos grupos de risco para a hipovitaminose D e da sua metodologia diagnóstica e aferir o potencial controlo destes fatores, através da suplementação adequada de vitamina D.

2. Métodos

Para a revisão do tema “Vitamina D”, procedeu-se à consulta de alguns livros da área científica de Endocrinologia e à pesquisa de artigos, através da PubMed, usando as palavras-chave: “Vitamin D”, “Hypovitaminosis D”, “Deficiency of vitamin D” na área referente ao título. A pesquisa respeitou os seguintes limites: tipo de artigo (revisão, editorial, meta-análises, guidelines, artigos de jornal e ensaios clínicos), ano de publicação (últimos 10 anos), idioma (inglês, português), idade (adulto) e espécie humana. Os artigos foram selecionados manualmente de acordo com a pertinência do título, resumo, ano de publicação e idioma. Depois de um estudo integral da bibliografia encontrada, foi incluída, nesta revisão, informação colhida de um total de cinquenta artigos, dois livros, de uma Circular Normativa da Direção Geral da Saúde Portuguesa, da Declaração Portuguesa da Vitamina D e da base de dados de medicamentos de uso humano.

3. Metabolismo ósseo e Equilíbrio fosfo-cálcico

A remodelação esquelética é um processo metabólico contínuo e cíclico, que está também ativo em extrema senescência. Este processo permite manter os níveis circulantes de cálcio entre os limites fisiológicos, à custa de substancial perda deste íon, no esqueleto.^[14]

O cálcio e o fósforo são os principais constituintes do osso, compreendendo 65% do seu peso.^[4] O cálcio é fundamental para a resistência fisiológica esquelética, constituindo no osso uma reserva (99% do cálcio corporal), através da qual o organismo mobiliza o cálcio para suprir as suas necessidades.^[3,4,12,14] No osso, liga-se às fibras de colagénio, constituindo a matriz osteóide proteica. Num adulto saudável, existe um fluxo bidirecional dinâmico de cálcio (entrada e saída do osso), em equilíbrio, que pode ser desregulado quer no sentido da reabsorção óssea, quando os níveis de cálcio ionizado circulante são baixos, como para a deposição óssea de cálcio.^[14]

Perante rins e ossos saudáveis, os níveis de cálcio e fósforo são mantidos, predominantemente, através da interação de duas hormonas: a paratormona (PTH) e o calcitriol (1,25[OH]₂D), metabolito ativo da vitamina D.^[6]

Considerando um indivíduo que previamente apresentava um aporte dietético alto a normal de cálcio e fosfato e que passa a consumir quantidades baixas a normais dos mesmos – redução de 1200mg/dia para 300mg/dia, o equivalente a retirar 3 copos de leite da dieta diária - observam-se as seguintes alterações: a absorção intestinal de cálcio sofre uma diminuição brusca, causando uma repleção transitória do cálcio sérico; a resposta homeostática a esta hipocalcémia transitória é conduzida pelo aumento da PTH, que estimula a libertação de cálcio e fósforo pelo osso, assim como a retenção renal de cálcio; o efeito fosfatúrico da PTH permite a eliminação de fosfato, estimulando a sua reabsorção óssea conjunta com o cálcio; o aumento da PTH, adicionalmente à queda dos valores séricos de cálcio e fosfato, ativa a síntese renal de calcitriol; este, por sua vez, vai aumentar a absorção fracionada de cálcio e estimular, ainda mais, a reabsorção óssea. O balanço externo de

cálcio é, assim, restaurado pelo incremento da sua absorção fracionada e da desmineralização óssea.^[3,12]

A absorção intestinal de cálcio é determinada pela quantidade de cálcio presente nos alimentos e pelas capacidades absorptivas do duodeno e jejuno proximal.^[14]

O principal local de regulação da excreção de cálcio é o rim. O cálcio sérico é filtrado a nível glomerular (cerca de 10g/dia) e reabsorvido quase por completo (cerca de 9,85g/dia), sendo que apenas 1 a 3% é excretado na urina. Este mecanismo é regulado pela PTH.^[3,4,14]

A vitamina D é também necessária para a diferenciação, proliferação e maturação das células constituintes da cartilagem e para a síntese de proteoglicanos, nos condrócitos articulares.^[4,23]

O aporte adequado de vitamina D e cálcio, bem como a atividade física em espaços abertos são essenciais para o crescimento e mineralização ósseas apropriados e redução do risco de doenças da civilização.^[18]

O normal processo de envelhecimento é acompanhado de fenómenos de perda óssea, em ambos os géneros. Aos 40 anos de idade, a DMO começa a diminuir, a uma taxa relativamente lenta, sendo que, nas mulheres, ocorre uma perda mais acelerada quando entram em menopausa. O homem não sofre esta privação súbita na secreção de hormonas sexuais gonadais, pelo que não é sujeito à rápida perda óssea, verificada na mulher. Porém, experiencia uma perda da DMO lenta, durante toda a sua vida adulta, a partir dos 40 anos de idade.^[24]

A massa óssea presente nos idosos é função do pico de massa óssea atingido aos 20 anos e depende das taxas subsequentes de perda óssea.^[8] Além disso, nos idosos, a reabsorção óssea prevalece frequentemente sobre a formação de osso, causando perda e fragilidade óssea.^[14]

Diversos estudos documentaram uma associação entre o envelhecimento e o aporte reduzido de cálcio de origem dietética, devido à inadequação nutricional alimentar, à menor absorção intestinal (cujá eficiência sofre um declínio progressivo a partir dos 60 anos de idade), à alteração da reabsorção tubular renal e ao incremento da remodelação óssea e cálcio intracelular.^[13,14] O declínio

na absorção deve-se à menor produção de ácido gástrico, que conduz a uma menor quantidade de cálcio intra-luminal ionizado, a alterações da mucosa duodenal e à diminuição dos níveis de vitamina D.^[13]

A PTH circulante está frequentemente aumentada, nos idosos, induzindo a entrada de cálcio no compartimento intracelular. O declínio idade-dependente das proteínas séricas pode também baixar os níveis de cálcio sérico.^[14]

Com o avançar da idade, uma deficiência de vitamina D torna-se evidente, sendo devida à redução característica da concentração de 7-dehidrocolesterol na epiderme e ao conseqüente decréscimo da síntese cutânea, por irradiação UV. Adicionalmente, ocorre uma menor exposição à luz solar. Uma reduzida eficácia da 1 α -hidroxilase renal e a deterioração da função renal pode explicar os baixos níveis séricos de calcitriol.^[14]

Em suma, a perda óssea associada ao envelhecimento pode ser despoletada por inúmeros fenômenos (tabela 1), que contribuem inevitavelmente para o desenvolvimento de osteoporose.^[24]

Tabela 1. Fenómenos contributivos para a perda óssea associada ao Envelhecimento

Deficiência das hormonas sexuais
Hiperparatiroidismo secundário fisiológico
Défice da vitamina D
Diminuição da produção de fatores de crescimento essenciais para a diferenciação e função dos osteoblastos
Decréscimo na amplitude e frequência da produção hipofisária da hormona de crescimento (GH), que conduz à diminuição da produção hepática do fator de crescimento insulínico tipo 1 (IGF-1)
Diminuição precoce dos androgénios adrenais, que pode alterar a taxa de atividade hormonal catabólica/anabólica, contribuindo para uma perda óssea trabecular mais precoce

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a Osteoporose constitui um dos mais importantes problemas de saúde pública, sendo um principal motivo de incapacidade no idoso e de fraturas de baixa energia.^[11,13]

Do mesmo modo, as quedas nos idosos são cada vez mais alarmantes, dado a sua alta prevalência (30% nos indivíduos com mais de 65 anos) e as suas consequências adversas.^[25] Anualmente, um em três indivíduos, com idade igual ou superior a 65 anos, experiencia pelo menos uma queda, sendo que 9% destas quedas levam os doentes ao serviço de urgência e 5% resulta em fraturas.^[26,27]

Em 2006, ocorreram, em Portugal, 2640 fraturas vertebrais e 9523 fraturas do colo do fémur que, para além de se traduzirem em cerca de 52 milhões de euros em cuidados hospitalares, são uma causa relevante de morbilidade e mortalidade.^[13]

Não existe cura para a osteoporose, mas existem evidências de que alguns fatores modificadores do estilo de vida, nomeadamente a adequada ingestão alimentar de cálcio e vitamina D, assim como o exercício físico regular, possam reduzir o decréscimo da massa óssea relacionado com o envelhecimento.^[28]

4. Vitamina D

A vitamina D foi identificada há 90 anos atrás, como um agente dietético detentor de um papel importante na homeostase do cálcio e na saúde óssea,^[6] capaz de prevenir o raquitismo.^[8] Atualmente, destaca-se entre as hormonas, graças à capacidade de síntese endógena na pele exposta a radiação ultravioleta B (UVB).^[1,2,4]

Surge em duas formas bioequivalentes: a vitamina D₂ (ergocalciferol), obtida na alimentação, pela ingestão de vegetais (cogumelos) compostos por ergosterol^[6] e a vitamina D₃ (colecalfiferol), produzida primariamente, a nível cutâneo, por irradiação UVB e que está naturalmente presente em extratos de fígado e óleos de peixe gordo, nomeadamente salmão, sardinha, arenque e bacalhau.^[3,4,6,15,29] Pode também ser encontrada em pequenas quantidades no leite, manteiga e nos ovos.^[2,3,30] Ambas as formas são produzidas por fotólise, a partir dos precursores esteroides que ocorrem naturalmente (figura 1).^[3]

Poucos alimentos são genuinamente compostos por vitamina D₂ ou D₃ (tabela 2).^[11]

Tabela 2. Fontes Naturais de vitamina D₂ e vitamina D₃	
Fonte	Conteúdo em vitamina D
Óleo de fígado de bacalhau	-400-1,000 UI/colher de chá (vitamina D ₃)
Salmão selvagem fresco	-600-1,000 UI/3.5 oz (vitamina D ₃)
Salmão de criação fresco	-100-250 UI/oz (vitamina D ₃ /D ₂)
Salmão enlatado	-300-600 UI/3.5 oz (vitamina D ₃)
Sardinha enlatada	-300 UI/3.5 oz (vitamina D ₃)
Arenque enlatado	-250 UI/3.5 oz (vitamina D ₃)
Atum enlatado	236 UI/3.5 oz (vitamina D ₃)
Cogumelos Shiitake frescos	-100 UI/3.5 oz (vitamina D ₂)
Cogumelos Shiitake secos ao sol	-1,600 UI/3.5 oz (vitamina D ₂)
Gema de ovo	-20 UI/gema (vitamina D ₃ /D ₂)

Adaptado de *Evaluation, Treatment, and Prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline*. UI – Unidade Internacional; Oz – Onça fluida (1oz = 29.57 ml)

Na Europa, alguns países já suplementam alimentos, como o leite, cereais, pão e margarina com vitamina D.^[1,3,4]

A síntese cutânea de vitamina D contribui para 80 a 90% do seu aporte, no homem.^[2] Esta ocorre usualmente durante um período de 1000 a 1500 horas anuais,^[1,6] nas quais é atingido o limiar de 18-20mJ/cm² de radiação UVB, necessário para este processo endógeno de síntese.^[30] No Verão, a irradiação UVB cutânea de curta duração, até 15 minutos por dia, em regiões corporais não cobertas pela roupa (face, mãos e membro superior) é considerada suficiente para uma adequada síntese de vitamina D.^[31] A exposição de corpo inteiro à radiação UVB, durante 15 a 20 minutos diários, facultaria a produção até 250µg de vitamina D (10,000 UI).^[2]

O coledalciferol forma-se na pele irradiada por UVB (cujo espectro de comprimentos de onda está compreendido entre os 290 e 315nm), a partir de um precursor esteroide, 7-dehidroxicolesterol, existente em altas concentrações nos estratos espinhoso e basal da epiderme.^[3,4] A clivagem fotoquímica da ligação entre os carbonos 9 e 10 do anel esteroide do 7-dehidroxicolesterol produz uma pré-forma da vitamina D, termicamente lábil, sofrendo durante um período de 48 horas um rearranjo molecular do qual resulta o coledalciferol.^[4] Alternativamente, este

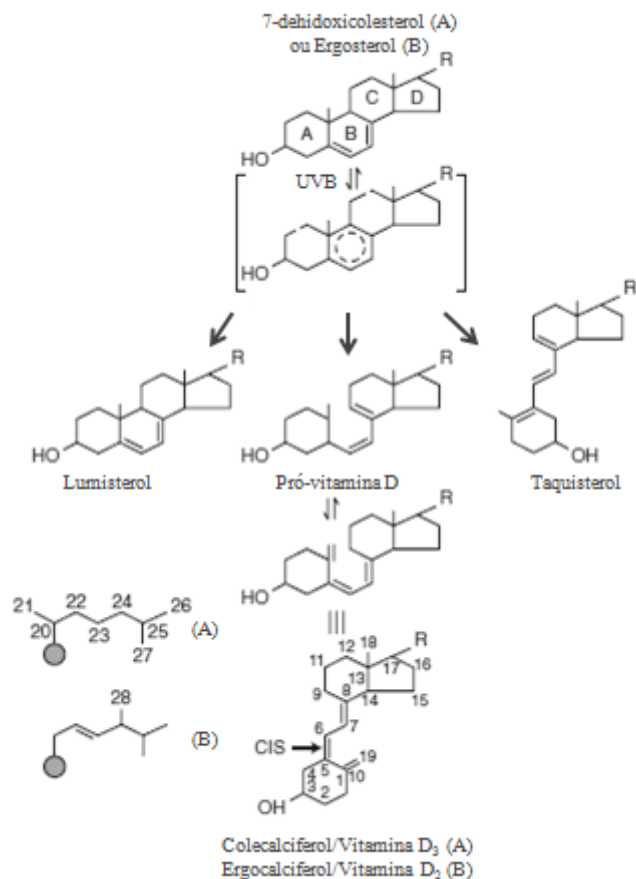


Figura 1 – Processo de fotólise de ergosterol e 7-dehidroxicolesterol em vitamina D₂ e D₃, respetivamente.

produto termicamente lábil pode se isomerizar em dois metabolitos biologicamente inertes, lumisterol e taquisterol, prevenindo a produção de quantidades excessivas de vitamina D, após exposição solar prolongada.^[3,4]

O seu mecanismo de transporte até ao sangue não está ainda esclarecido, mas assume-se que se deva à sua ligação com uma proteína específica da vitamina D (DBP), uma α -globulina produzida no fígado, através da qual se forma um gradiente que a remove seletivamente da pele.^[3,4]

A vitamina D (colecalfiferol ou ergocalciferol) de fonte dietética, sendo uma substância lipossolúvel, é absorvida ao nível do íleon, por ação dos sais biliares, sendo incorporada nos quilomícrons que passam para a linfa e, subsequentemente, para a corrente sanguínea venosa. No sangue, liga-se a um vetor proteico (DBP), que a transporta até ao fígado.^[3,4,14,29] O colecalfiferol produzido endogenamente possui uma duração 2 vezes superior, na circulação sanguínea, relativamente à vitamina D de aporte exógeno.^[1]

Embora o colecalfiferol seja metabolizado de forma diferente do ergocalciferol, ambos são formas inertes e originam metabolitos com atividade biológica equivalente: 25-hidroxivitamina D ou calcifediol (25[OH]D) e calcitriol ou 1,25-dihidroxivitamina D.^[3,4,32]

O fígado é o órgão major de metabolização da vitamina D na sua principal forma circulante, 25(OH)D, por ação da 25-OHase (CYP27A1).^[3,4,32] Posteriormente, ao nível células epiteliais dos túbulos proximais do rim, ocorre nova hidroxilação pela 25(OH)D-1- α OHase (CYP27B1), através da qual é produzido o calcitriol, a forma biologicamente ativa da vitamina D.^[4,16,32] Este, por sua vez, é também sintetizado por células extra-renais detentoras 1 α -hidroxilases locais: células do músculo liso vascular, colonócitos, monócitos, células dentríticas e linfócitos B.^[2]

Os metabolitos da vitamina D são transportados, na corrente sanguínea, ligados principalmente à DBP (85%) e à albumina (15%). A DBP liga-se ao calcifediol com cerca de 30 vezes mais afinidade que ao calcitriol. A alta afinidade da DBP pelos metabolitos da vitamina D e a grande capacidade de ligação entre os mesmos mantêm as concentrações das formas livres e

biologicamente ativas em níveis baixos (aproximadamente 0,03% e 0,4% do total de 25[OH]D e 1,25[OH]₂D).^[3,4]

O excesso de vitamina D é armazenado nos tecidos adiposo e muscular.^[3]

4.1) A Importância da vitamina D

As ações celulares da vitamina D são mediadas por um recetor de membrana e nuclear da vitamina D (VDR),^[2] uma proteína com homologia estrutural e funcional a um largo espectro de recetores nucleares hormonais, nomeadamente das hormonas esteroides, tiroideia, ácido retinóico, bem como de recetores endógenos de fatores de transcrição.^[3] Este recetor está presente na maioria das células e tecidos do organismo, pelo que é possível encontrar uma resposta generalizada à exposição a vitamina D.^[2,29] Cerca de 3% do genoma humano é regulado, direta ou indiretamente, pelo sistema endócrino da vitamina D.^[2]

Nos últimos 40 anos, foi estabelecido que o sistema endócrino da vitamina D, sendo definido pela presença do VDR, é operacional em, pelo menos, 38 tecidos do corpo humano que o expressam, nomeadamente no tecido adiposo, adrenal, ósseo (osteoblastos), cerebral (amígdala, hipotálamo, células da glia), na mama, cartilagem, cólon, epidídimo (túbulos seminíferos), folículos pilosos, intestino, fígado, pulmão, linfócitos B/T, músculo (liso, cardíaco), ovário, pâncreas (células β), paratiroide, parótidas, pituitária, placenta, próstata, retina, pele, esperma, estômago, timo, tiroide, útero.^[3,8]

A função evolutivamente melhor conhecida da vitamina D₃, desempenhada pela sua forma ativa - 1,25(OH)₂D₃, é hormonal e assenta nos fenómenos reguladores do equilíbrio metabólico ósseo,^[14,16] nos quais participa, adicionalmente à PTH.^[3] O intestino, rim e osso são os principais alvos desta regulação.^[3,4]

O calcitriol estimula a absorção intestinal de cálcio e fosfatos.^[1,3,14] A suficiência de vitamina D aumenta a absorção de cálcio e fósforo em 30-40% e 80%, respetivamente.^[1,33] A sua ação leva à

expressão aprimorada dos canais de cálcio ao nível do epitélio intestinal e à ligação do cálcio a proteínas que sustentam o transporte do cálcio do lúmen intestinal para a circulação sanguínea.

No osso, o calcitriol é capaz de estimular o normal crescimento ósseo e participa nos processos de mineralização óssea. Ao aumentar a absorção intestinal de cálcio e fosfatos, permite a deposição de cristais destes componentes nas fibras de colagénio da matriz proteica osteoide.^[14] A ação melhor estabelecida do calcitriol está na estimulação da reabsorção óssea: interage com o seu recetor no osteoblasto, estimulando a expressão do recetor ativador de ligação do fator nuclear κ B (NF κ B) – RANKL que, através de um efeito em cascata, induz a maturação de monócitos em osteoclastos, que dissolvem a matriz e mobilizam cálcio e outros minerais do esqueleto.^[3,29,32] O calcitriol também promove a diferenciação dos osteoblastos.^[3]

A nível renal, o 1,25(OH)₂D estimula a reabsorção de cálcio a partir do filtrado glomerular.^[3,29] O calcitriol produzido a este nível atua como um modulador endócrino da homeostase fosfo-cálcica, enquanto que aquele produzido em células extra-renais atua localmente, de forma autócrina ou parácrina, não atingindo a circulação sanguínea.^[2]

Alterações no metabolismo e ação da vitamina D podem ocorrer rapidamente sempre que o homem necessitar de defender ou manter o seu estado de normocalcémia, face à insuficiência ou deficiência de vitamina D e/ou à redução da absorção eficaz intestinal de cálcio.^[16] Uma diminuição na concentração sérica de cálcio é detetada pelos recetores sensíveis ao cálcio embebidos na membrana plasmática das células da glândula paratiroide, o que resulta na libertação de PTH. A interação da PTH com o recetor PTH/PTHrP, na membrana plasmática das células epiteliais tubulares proximais sinaliza um aumento na expressão génica de CYP27B1 e consequente conversão da 25(OH)D disponível em calcitriol. Este, por sua vez, liga-se à DBP no soro, e atinge os locais detentores de VDR, estimulando a absorção intestinal de cálcio e fósforo e a libertação de cálcio e fósforo da fase mineral óssea. Quando o défice de concentração de cálcio é corrigido, o eixo ativo calcitriol-PTH é inibido pela libertação de FGF-23 ósseo.^[16]

Na última década, houve um aumento exponencial do conhecimento acerca dos efeitos biológicos do calcitriol, através dos VDRs. Conseqüentemente, foram acumuladas evidências de que, para além do intestino e o osso, existem 5 sistemas fisiológicos adicionais, onde o VDR com a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ geram respostas biológicas: sistema imunitário (inato e adaptativo), pâncreas e homeostase metabólica, bem como os sistemas cardiovasculares, cerebral e muscular. Reconhece-se também o seu papel no controlo do ciclo celular e do processo patológico do cancro.^[8]

A produção local de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ pode ser responsável pela regulação de cerca de 200 genes,^[1] que poderão contribuir para os muitos efeitos pleiotrópicos benéficos atribuídos à vitamina D.^[18,29]

4.2) Mecanismos Reguladores da ação da vitamina D

A ação da vitamina D é controlada a diversos níveis.

A síntese renal de calcitriol é estimulada pela PTH e pelo IGF-1 e inibida pelo FGF-23 e por níveis séricos elevados de cálcio e fosfato. A produção de FGF-23 ocorre no osso e é regulada pelos níveis de fosfato e calcitriol.^[3,4]

O cálcio e o fosfato séricos têm efeitos diretos (por redução da atividade das hidroxilases) e indiretos na produção de calcitriol: por um lado, o cálcio inibe a secreção de PTH pelas glândulas paratiroideias, o que diminui a produção de calcitriol e, por outro, os fosfatos inibem a produção da GH pela hipófise, conduzindo ao aumento de IGF-1 e FGF-23 que por sua vez diminuem a produção de calcitriol.^[3]

O calcitriol estimula a sua própria destruição pelo aumento da expressão de 25-hidroxivitamina D-24-OHase (CYP24R) que metaboliza $25(\text{OH})\text{D}$ e $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ em formas hidrossolúveis inativas.^[1,3]

4.3) Status e Distribuição Corporal da vitamina D

Heaney RP et al.^[7] propuseram-se a estudar a quantidade, forma e distribuição tecidual estimadas de vitamina D no corpo de um adulto (tabela 3): Concluíram que a 25(OH)D sérica média seria 45nmol/L. Ao nível de repleção de vitamina D representado por esta concentração, corresponderia uma vitamina D corporal total de 14,665UI para uma mulher adulta de 70kg de peso, sendo que desta, 65% seria colecalciferol e 35% calcifediol. Aproximadamente, três quartos do colecalciferol está na gordura, enquanto que a 25(OH)D está uniformemente distribuída pelo organismo (20% no músculo, 30% no sangue, 35% na gordura, 15% noutros tecidos).

Tabela 3. Vitamina D e principais metabolitos

Nome	Abreviatura	Nome Genérico	Distribuição Corporal
Vitamina D Vitamina D ₃ Vitamina D ₂	D D ₃ D ₂	Calciferol Colecalciferol Ergocalciferol	[] sérica média = 45nmol/L 65% da vit. D corporal total (3/4 no tecido adiposo)
25 –hidroxivitamina D	25(OH)D	Calcifediol	35% da vit.D corporal total
1,25-dihidroxivitamina D	1,25(OH) ₂ D	Calcitriol	Uniformemente distribuída: 35% no tecido adiposo, 30% no sangue, 20% no músculo, 15 % noutros tecidos

A adequação do fornecimento da vitamina D aos tecidos pode ser particularmente importante em momentos específicos da vida, nomeadamente nos idosos, para redução da suscetibilidade a doenças degenerativas crónicas, no feto, para a organogénese, durante a puberdade para o desenvolvimento mamário e durante a infância e adolescência, para a mineralização óssea e crescimento somático.^[9]

As necessidades diárias de vitamina D variam de acordo com a idade e condições particulares como a gestação ou lactação e em idosos.^[14]

As fontes importantes de vitamina D presentes no leite humano são as duas formas bioequivalentes, vitamina D₂ e D₃, e os seus respetivos metabolitos, 25(OH)D₂ e 25(OH)D₃. Estas duas formas possuem funções específicas com base no seu metabolismo e interação com a proteína

de ligação da vitamina D presente no leite. A concentração de 25(OH)D no leite materno, que representa aproximadamente 1% da 25(OH)D circulante materna, fornece uma atividade anti-raquitismo estável, resistente a alterações diárias no aporte de vitamina D. Em contraste, 20-30% da vitamina D (coleciferol ou ergocalciferol) circulante materna é expressa no leite materno, sendo sujeita a variações por exposição a UVB e flutuações no aporte de vitamina D transferida para o leite.^[30]

5. Deficiência da Vitamina D

5.1) Impacto Epidemiológico

A elevada prevalência de inadequação da vitamina D é atualmente encarada como um problema de saúde pública que afeta vários países da Europa e dos E.U.A., particularmente os grupos em risco de desenvolver osteoporose e suas consequências, dos quais se destacam as mulheres pós-menopáusicas e os idosos.^[1,19] São vários os estudos que documentam uma maior perda óssea e um aumento do risco fraturário nestes mesmos indivíduos, com níveis de vitamina D abaixo do recomendado.^[1,3,5,6,12-15]

Considerando o rápido aumento da esperança de vida, a nível mundial, e o envelhecimento populacional, a manutenção da auto-suficiência nos idosos ganha especial atenção, sobretudo no que diz respeito à saúde óssea.

A deficiência de vitamina D origina anormalidades no metabolismo fosfo-cálcico e ósseo. Ocorre um aumento da eficácia da absorção intestinal de cálcio e fósforo dos alimentos, o que resulta no aumento dos níveis da PTH.^[1,33] Este hiperparatiroidismo secundário permite a manutenção de níveis normais de cálcio à custa da mobilização do cálcio do esqueleto e da fosfatúria. O aumento da atividade osteoclástica mediado pela PTH cria focos locais de fraqueza óssea, causando uma diminuição generalizada da DMO e, conseqüentemente, osteopenia e osteoporose. A fosfatúria permite a diminuição ou normalização do fósforo sérico. Este hiperparatiroidismo secundário conduz a um inadequado produto fosfo-cálcico, levando a defeitos de mineralização do esqueleto com perda da massa óssea e risco aumentado de fraturas de baixo impacto.^[1,3]

Diversos estudos têm registado níveis diminuídos de vitamina D em determinados grupos de risco, nomeadamente idosos, doentes institucionalizados e internados, tendo sido estimada a sua prevalência entre 20 e 61%.^[20] Algumas condições associadas à hipovitaminose D, como défices nutricionais, inadequada exposição solar, insuficiência renal crónica e hepática, são comuns em doentes internados, assim como a terapêutica com anticonvulsivantes e outros fármacos.^[20]

Em 2011, um estudo multinacional europeu, no qual Portugal participou, com resultados obtidos de um questionário de frequência alimentar realizado a 2389 indivíduos, divulgou que a prevalência de consumo inadequado de vitamina D é de aproximadamente 100% na população adulta (entre os 19 e os 64 anos de idade) e idosa (acima dos 64 anos) do país.^[21]

O programa NHANES III, base de informações sobre o aporte de vitamina D nos E.U.A., entre 1988 e 1994, estimou que até 30% dos indivíduos com mais de 60 anos de idade residentes em latitudes baixas, apresentam insuficiência de vitamina D no Inverno, enquanto que 26% dos residentes em latitudes altas têm a mesma insuficiência no Verão.^[8] Além disso, constatou-se um maior aporte de vitamina D e concentrações de 25(OH)D mais elevadas no sexo masculino, bem como um *status* superior de vitamina D nas crianças, relativamente aos adultos.^[34]

Num estudo multinacional,^[35] envolvendo cerca de 2500 mulheres com osteoporose pós-menopáusia, observou-se uma elevada prevalência de inadequação dos níveis séricos de vitamina D (calcifediol <30ng/ml), nomeadamente 57,7% na Europa, reforçando outros dados encontrados na literatura.

As características osteometabólicas de um grupo consistente de centenários foram avaliadas em 2008,^[14] tendo se observado, em 99 de 104 centenários (90 mulheres e 14 homens, entre os 98 e 105 anos de idade), uma hipovitaminose D severa (25[OH]D <5nmol/L) que assim desempenhava um importante papel como fator indutor do ciclo vicioso, no qual a hipocalcémia e o hiperparatiroidismo secundário, indicadores bioquímicos de perda óssea, estavam envolvidos.

Na Europa, foram encontradas evidências de deficiência de vitamina D não só nos grupos de risco previamente conhecidos (idosos, imigrantes, indivíduos de pele escura e em indivíduos que cobrem a totalidade da sua pele, por princípios religiosos ou culturais), como também nos adultos da população geral.^[31]

Em Portugal, a prevalência real de valores inadequados de vitamina D não é conhecida. Datam de 1980 os dados mais recentes de caracterização alimentar da população portuguesa,

provenientes do Inquérito Alimentar Nacional. Foi neste sentido que, Lucas R et al.^[21] avaliaram, em 2005, os valores de ingestão alimentar de cálcio e de vitamina D numa amostra constituída por 1456 mulheres adultas (com idades compreendidas entre os 18 e os 92 anos; média de $52,5 \pm 14,9$ anos), representativa da população feminina residente na cidade do Porto e que não padecia de osteoporose, obrigatoriamente. Neste estudo, a mediana de ingestão de vitamina D variou entre os 2,99 e 3,73µg/dia e foi observada uma ingestão de cálcio inferior à recomendada, em 58,1% das mulheres com idades superiores a 70 anos; para a vitamina D, a proporção de mulheres com aporte insuficiente foi bastante maior, variando entre 70,5% na população com idade inferior a 30 anos e 96% entre os 60 e os 69 anos de idade.

Mais recentemente, em 2012, Santiago T et al.^[20] num estudo transversal e observacional onde foram incluídos 123 doentes internados (52% mulheres; média de idades 71 ± 17 anos) de um Serviço de Medicina Interna, no período entre Abril e Maio, determinaram que 67,5% dos indivíduos apresentavam um hipovitaminose D grave ($25[\text{OH}]\text{D} < 10\text{ng/ml}$), 25,2% hipovitaminose moderada (10-20 ng/ml) e 7,3% níveis normais de vitamina D, dados estes que estão em concordância com estudos anteriores realizados noutros países. O grupo de doentes com défice de vitamina D grave era constituído por maior número de idosos, acamados, com índices funcionais mais elevados e insuficiência renal crónica.

Do exposto e conforme a Declaração Portuguesa da Vitamina D,^[19] ressalta a importância de adotar medidas mais agressivas de administração de vitamina D, nas populações com risco elevado de fratura osteoporótica, como as mulheres pós-menopáusicas e idosas.

Vários Cientistas e Nutricionistas de diferentes países concordam que, atualmente, cerca de metade dos idosos da América do Norte e Europa Ocidental e, provavelmente, do restante mundo não estão a receber vitamina D suficiente para manutenção da saúde óssea.^[8]

A deficiência de vitamina D foi historicamente definido, pelo IOM (*Institute of Medicine*) e OMS, por níveis de $25(\text{OH})\text{D}$ inferiores a 20ng/ml. De acordo com esta definição, constata-se que

vivemos numa era em que a insuficiência da vitamina D constitui uma epidemia, pela qual estão afetados cerca de 1 bilhão de cidadãos, mundialmente. Foi estimado que 20 a 100% dos idosos de ambos os géneros dos E.U.A., Canadá e Europa possuem deficiência de vitamina D de vitamina D.^[1]

A maioria dos especialistas está de acordo em relação à faixa de valores da concentração plasmática de calcifediol que define a deficiência e a insuficiência de vitamina D – tabela 4.^[1,37]

Tabela 4. Hipovitaminose D	
Insuficiência de vitamina D	Deficiência de vitamina D
25(OH)D < 30ng/ml ou 75nmol/L	25(OH)D < 20ng/ml ou 50nmol/L

Um nível de 25(OH)D inferior a 10ng/ml está associado à malabsorção de cálcio, hiperparatiroidismo secundário, levando ao aumento da reabsorção óssea, perda acelerada de osso cortical e aumento das fraturas.^[5]

Vários estudos demonstraram que idosos com concentrações séricas de calcifediol inferiores a 22,5nmol/L possuem menor função das extremidades e maior frequência de quedas, relativamente aqueles com valores superiores. É sugerido que o alcance de níveis séricos de calcifediol acima dos 60nmol/L resulta na redução em 23% nas quedas.^[28]

Mulheres grávidas e em lactação que tomaram suplementos vitamínicos no período pré-natal permanecem com alto risco de desenvolver hipovitaminose D.^[1] O *status* de vitamina D é inadequado durante a lactação, tanto para mãe como para o lactente, pelo que a suplementação da mãe pode melhorar a hipovitaminose de ambos.^[30] O corrente aporte de vitamina D recomendado para as mulheres em lactação, 200UI, resulta numa atividade de 20-70UI/L fornecida no seu leite. Esta quantidade está muito abaixo da dose de 400UI diárias necessárias para a criança, pelo que o leite materno não fornece a quantia recomendada para os lactentes.^[30]

Nas crianças, esta desmineralização óssea provoca uma variedade de deformidades esqueléticas, classicamente conhecidas como raquitismo. Nos adultos, já ocorreu o encerramento das placas epifisárias e existem minerais suficientes no esqueleto para prevenir deformidades

esqueléticas, pelo que esta desmineralização óssea conhecida como osteomalacia, é frequentemente indetetável.^[1]

A relação causal entre a deficiência severa de vitamina D e o raquitismo ou osteomalacia é esmagadora. A associação entre a insuficiência de vitamina D e a osteoporose com a diminuição da resistência muscular associada e o incremento do risco de queda, em humanos osteoporóticos, está bem documentada por estudos interventivos baseados na evidência.^[15]

5.2) Etiologia

A causa major de déficit de vitamina D é a exposição inadequada à luz solar.^[1,3]

Estima-se que a generalidade da população da Europa Ocidental adquire 80 a 90% da sua vitamina D através de síntese endógena. Porém, esta proporção varia consideravelmente em todo o mundo, entre grupos populacionais e mesmo indivíduos, sobretudo por diferenças relativas à exposição cutânea à radiação UVB, à eficiência da síntese endógena e a práticas de fortificação alimentar.^[9]

Qualquer fator que diminua a transmissão da radiação UVB para a superfície terrestre ou que interfira com a sua penetração cutânea afeta a síntese endógena de vitamina D₃.^[17]

A melanina é extremamente eficaz na absorção da radiação UVB, pelo que a pigmentação cutânea aumentada reduz marcadamente a síntese de vitamina D₃.^[17] Indivíduos de tom de pele naturalmente mais escuro possuem proteção solar intrínseca, uma vez que a radiação UV é absorvida pela maior quantidade de melanina presente.^[1,2] Para atingir efeito similar na produção de vitamina D, comparativamente a indivíduos de tom de pele claro, a duração de exposição a radiação ultravioleta em indivíduos de pele escura que vivem na Europa ou América do Norte deve ser até 6 vezes maior.^[2]

A quantidade de radiação UVB que atinge a pele depende da latitude e altitude geográficas, estação do ano, hora do dia, qualidade do ar, condições meteorológicas (nuvens) e superfície de

reflecção.^[2] Quanto mais alta a latitude, menor a intensidade da radiação UVB e menor a duração dos meses e horas diárias, durante os quais é produzida a vitamina D.^[38] Em adição, os hábitos de vestuário, o estilo de vida, o local laboral (*indoor versus outdoor*), o uso de protetores solares e práticas de evicção solar têm um forte impacto na síntese endógena de vitamina D.^[1,2]

A alteração do ângulo de zénite solar ($z = 90^\circ$; é o ângulo entre os raios solares e a direção vertical,^[3] isto é, o ângulo através do qual o sol atinge a Terra) devido a mudanças na latitude, estação do ano, e altura do dia, influencia drasticamente o número de fotões de UVB que chega à superfície terrestre e a produção de vitamina D₃.^[1,17] Daí que, quando este ângulo está aumentado durante os meses de Inverno, bem como no início e final do dia, reduzida ou mesmo nenhuma síntese de vitamina D₃ ocorre.^[17]

O atual alerta em torno dos riscos do desenvolvimento de neoplasias cutâneas e sua prevenção tem levado muitos indivíduos à evicção da exposição solar direta ou à aplicação excessiva de agentes protetores tópicos.^[3]

Relativamente ao uso de protetores solares tópicos, são várias as conclusões: a aplicação de protetores solares com um fator de proteção cutâneo (FPC) 30 reduz a síntese cutânea de vitamina D em mais de 90%;^[1,18] um protetor solar com FPC de 15 absorve 99% da radiação UVB incidente, assim, quando topicamente aplicado, diminui a síntese cutânea de D₃ em cerca de 99%.^[17]

O envelhecimento está relacionado com o decréscimo da concentração de 7-dehidrocolesterol, o precursor de vitamina D₃ cutânea.^[17]

Existe uma relação inversa entre o nível sérico de 25(OH)D e um índice de massa corporal superior a 30kg/m², podendo assim a obesidade estar relacionada com o défice de vitamina D.^[1,17] Esta associação entre baixos níveis de calcifediol e a obesidade, pode ser explicada pelo aumento do volume de distribuição da vitamina D lipossolúvel, na gordura corporal, à medida que esta deixa a circulação após a sua síntese endógena ou aporte pela dieta e pelo sequestro ou retenção preferencial da vitamina D nesses reservatórios aumentados de gordura.^[16,17]

Doentes com síndromes de malabsorção, patologia do trato biliar ou sujeitos a cirurgia bariátrica são frequentemente incapazes de absorver vitaminas lipossolúveis da dieta, como a vitamina D.^[1,3]

No síndrome nefrótico, ocorre perda urinária da 25(OH)D ligada a proteínas.^[1]

Determinados fármacos, como anticonvulsivantes (fenitoína e fenobarbital), antiretrovíricos (HIV) e glucorticóides, aumentam o catabolismo de 25(OH)D e 1,25(OH)₂D, sendo causas comuns de deficiência de vitamina D.^[3,12,17,39]

Granulomatoses, linfomas e hiperparatiroidismo primário são algumas das condições patológicas que aumentam o metabolismo de 25(OH)D e que poderão contribuir para a hipovitaminose D.^[1]

No recente estudo português de Santiago T et al.,^[20] que envolveu 123 doentes internados num Serviço de Medicina Interna, dos quais 67,5% apresentavam um hipovitaminose D grave (calcifediol <10ng/ml), verificou-se que esta incidia, em maior número, nos idosos, acamados, com índices funcionais mais elevados e insuficientes renais crónicos. Procedeu-se ainda a uma análise multivariada, com aplicação de modelo de regressão logística, que revelou que o consumo de diuréticos (furosemida) e uma albumina sérica inferior a 3,25 g/dl estavam associados a uma probabilidade aumentada de desenvolver hipovitaminose D grave. A polimedicação com interferência na absorção e/ou metabolização da vitamina D e o facto do estudo ter sido realizado nos meses de Abril e Maio, altura em que as reservas de 25(OH)D no organismo são já reduzidas, provavelmente, terão também contribuído para esta prevalência tão elevada. A imobilização limita a exposição solar com conseqüente diminuição da síntese cutânea. Nos doentes com insuficiência renal crónica, a produção de calcitriol diminuída é devida à menor filtração glomerular, à perda da α 1-hidroxilase e à supressão da atividade enzimática secundária à hiperfostatémia. Assim, estes doentes têm deficiência de calcitriol, assim como maior perda renal de proteínas transportadoras de vitamina D, reduzindo a 25-hidroxivitamina. A elevada prevalência de hipovitaminose D grave neste grupo de

doentes alerta para a necessidade da determinação e monitorização das concentrações plasmáticas de 25(OH)D, de modo a iniciar tratamento precoce nos doentes com níveis insuficientes.

A DBP decresce com lesões ou traumas e reduzidas concentrações parecem refletir a severidade da doença e predizer eventual morbilidade e mortalidade.^[37]

Uma deficiência severa de vitamina D pode também ocorrer em crianças, cujas mães são vegetarianas ou evitem laticínios, e em crianças que não consumiram leite suplementado, aos 2 anos de idade. O leite materno é naturalmente constituído por reduzida proporção de vitamina D, embora esta possa ser aumentada com a suplementação da mãe.^[3]

5.3) Manifestações clínicas

Deve-se suspeitar de hipovitaminose D em doentes com queixas de letargia, fraqueza muscular proximal e dor óssea, associadas a concentrações séricas baixas de cálcio e fosfato e/ou cálcio urinário baixo, numa avaliação bioquímica de rotina.^[3,12]

Doentes com osteomalacia frequentemente referem queixas de desconforto ósseo isolado ou generalizado, associado a dor articular e muscular.^[1,17,23]

A miopatia da deficiência severa da vitamina D apresenta-se como fraqueza muscular e mialgias,^[26] geralmente localizada a nível proximal dos membros inferiores.^[25,40] As miopatias por insuficiência de vitamina D não são geralmente diagnosticadas, uma vez que os sinais clínicos inespecíficos de evolução progressiva e contínua, como as mialgias, parestesias e artralguas, são inicialmente sugestivas de uma doença reumática inflamatória.^[25]

No caso de défices severos de vitamina D com osteomalacia, pode surgir ampliação dos espaços interfibrilares, infiltração gorda, fibrose e grânulos de glicogénio, sem sinais inflamatórios associados.^[25]

Uma 25(OH)D sérica abaixo dos 20nmol/L está associada à clínica de osteomalacia em adultos e idosos.^[14]

O calcitriol apresenta-se normal, o que reflete o aumento da atividade da 1-hidroxilase como resposta adequada ao aumento da PTH e à diminuição do cálcio e fosfato.^[3,12,14]

Graus menos severos deste déficit podem não ter clínica tão evidente. Estes podem ser suscetíveis a condições como hiperparatiroidismo, osteoporose, risco aumentado de queda e fraturas, infecções, hipertensão arterial, doença cardiovascular, diabetes mellitus e patologia neoplásica maligna.^[3,26]

5.4) Linhas de Orientação Clínica – Diagnóstico

O campo de pesquisa da vitamina D, em Saúde Pública, tem a necessidade urgente de definir fatores preditivos sensitivos e específicos do estado da vitamina D que possam ser utilizados para determinar se um indivíduo ou população tem um fornecimento de vitamina D suficiente para satisfazer as suas necessidades. Deste modo, Prentice A et al.^[9] propuseram-se a distinguir quais os biomarcadores apropriados para avaliar o fornecimento, a função e os efeitos resultantes da administração da vitamina D. Das possibilidades investigadas até à data, apenas as concentrações plasmáticas de 25(OH)D e de PTH e a presença ou ausência de osteomalacia demonstraram utilidade como biomarcadores de fornecimento, função e efeitos da vitamina D, respetivamente.

O doseamento do calcifediol total é o melhor parâmetro para avaliar as reservas corporais de vitamina D, permitindo fazer o diagnóstico de hipovitaminose, enquanto que a quantificação das frações de 25(OH)D₂ e 25(OH)D₃ facilita a monitorização terapêutica.^[6]

O calcifediol constitui a forma major circulante da vitamina D, tendo um tempo de semi-vida entre 2 a 3 semanas. É o melhor indicador para monitorização do *status* da vitamina D, uma vez que é dotada de longa semi-vida e a sua concentração não está sobre apertada regulação homeostática.^[1,17]

A concentração plasmática de 25-hidroxivitamina depende da quantidade de vitamina D que chega ao fígado, do calcifediol produzido e do seu tempo de semi-vida. Estes, por sua vez, são

afetados por muitos fatores, tais como a porção de vitamina D que entra no organismo por via endógena (pele) e exógena (intestinos), percentagem de massa gorda e magra corporal, atividade da 25-hidroxilase, DBP produzida no fígado, volume do compartimento extracelular, afinidades que influenciam a entrega de vitamina D ao fígado e de 25(OH)D aos tecidos alvo e a eficiência da captação e conversão celular de 25(OH)D em 1,25(OH)₂D. Assim, a interpretação das concentrações de 25(OH)D têm de ter em conta as necessidades fisiológicas, a adiposidade corporal, hemodiluição e os efeitos do envelhecimento, doenças e malnutrição na função hepática e/ou renal.^[9]

O tempo de semi-vida circulante do calcitriol é de aproximadamente 4 horas. Circula com uma concentração 1000 vezes inferior a 25(OH)D e o seu valor é altamente regulado pelos níveis séricos do PTH, cálcio e fosfato; não traduz as reservas de vitamina D e está frequentemente normal ou mesmo elevado em doentes com défice de vitamina D, devido ao hiperparatiroidismo secundário que dele resulta.^[1,16] O calcitriol é também adversamente afetado pelo reduzido número de nefrónios viáveis, por altas concentrações séricas de FGF-23 e citocinas inflamatórias.^[2] O seu doseamento é útil em patologias adquiridas ou inatas do metabolismo de 25(OH)D e fosfato, como doenças crónicas renais, condições hereditárias perdedoras de fosfato, osteomalacia congénita, raquitismo por pseudodeficiência de vitamina D ou resistência à vitamina D e doenças granulomatosas crónicas (sarcoidose e determinados linfomas).^[1,16]

Resumindo, considera-se ideal o doseamento de 25(OH)D nos grupos populacionais com alto risco de desenvolver deficiência de vitamina D (tabela 5) e nos quais se possa esperar uma resposta imediata de otimização dos níveis de vitamina D.^[1]

Tabela 5. Indicações para o doseamento de 25(OH)D

Raquitismo
Osteomalácia
Osteoporose
Doença Renal Crónica
Falência Renal

Síndromes de Malabsorção <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fibrose quística ▪ Doença Inflamatória Intestinal ▪ Doença de Cronh ▪ Cirurgia Bariátrica ▪ Enterite rádica
Hiperparatiroidismo
Fármacos <ul style="list-style-type: none"> ▪ Anticonvulsivantes ▪ Glucocorticóides ▪ Antiretrovíricos HIV ▪ Antifungicos ▪ Colestiramina
Adultos e crianças afro-americanos e hispânicos
Mulheres grávidas e em lactação
Adultos obesos com história de quedas
Adultos obesos com história de fraturas não traumáticas
Obesidade
Doenças granulomatosas <ul style="list-style-type: none"> ▪ Sarcoidose ▪ Tuberculose ▪ Histoplasmose ▪ Beriliose
Alguns Linfomas

Adaptado de *Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline*

Existem diferentes metodologias de quantificação da 25-hidroxivitamina.^[1] Os Radioimunoensaios (RIA) são o método considerado *gold-standart*.^[3,4,18,37] Esta técnica doseia a 25(OH)D total, após a sua extração sérica, na fase sólida.^[4] Métodos de detecção direta automática, como a Quimiluminescência, a Cromatografia Líquida de Alta Performance (HLPC) e a Espectrografia de Massa de Cromatina Líquida (LC-MS) tornaram-se comuns, especialmente em grandes centros médicos.^[1,36] Estes últimos dois quantificam separadamente a 25(OH)D₂ e 25(OH)D₃. Contudo, não está claro se esta separação é útil na prática clínica, uma vez que a maioria dos doentes testados não terão 25(OH)D₂ circulante detetável, a não ser que tenham sido tratados com ergocalciferol.^[37]

Apesar da elevada prevalência da deficiência da vitamina D, o doseamento dos níveis de 25(OH)D é caro e o rastreio universal não é suportado. Contudo, os testes para a vitamina D podem

beneficiar os grupos com risco para deficiência severa (tabela 6) ou com achados laboratoriais ou radiográficos associados com o déficit de vitamina D (tabela 7).^[6]

Tabela 6. Fatores de risco clínico para a deficiência de vitamina D

Diminuição do aporte

- Inadequado aporte oral
- Malnutrição (pobre aporte oral)
- Exposição solar limitada

Gastrointestinais

- Malabsorção (Síndrome do Intestino Curto, pancreatite, doença inflamatória intestinal, amiloidose, doença celíaca, cirurgias bariátricas malabsortivas)

Hepáticas

- Alguns medicamentos anticonvulsivantes (aumento da atividade da 24-hidroxiase)
- Insuficiência hepática severa (diminuição da atividade da 24-hidroxiase)

Renais

- Envelhecimento (diminuição da atividade da 1- α -hidroxilase)
- Insuficiência renal, taxa de filtração glomerular <60% (diminuição da atividade da 1- α -hidroxilase)
- Síndrome Nefrótico (decréscimo dos níveis da proteína ligante da vitamina D)

Tabela 7. Achados laboratoriais e radiográficos que sugerem uma possível deficiência de vitamina D

Laboratoriais

- Baixa excreção de cálcio na urina das 24h (na ausência de tiazidas)
- Elevação do nível da PTH
- Elevação dos níveis da fosfatase alcalina óssea e total
- Concentrações séricas baixas de cálcio e/ou fósforo

Radiográficas

- Baixa densidade mineral óssea (osteopenia ou osteoporose)
- Fratura não traumática
- Pseudofratura esquelética

Nestes doentes, o conhecimento do calcifediol sérico fornece uma avaliação precisa das reservas corporais de vitamina D, o que permite identificar a necessidade para terapêutica e também determinar uma dose eficaz.^[6]

Sugere-se que deficiência de vitamina D seja definida por valores de 25(OH)D inferiores a 20ng/ml.^[1,37]

Vários estudos reportaram que o nível de PTH está inversamente relacionado com o de 25(OH)D, estabilizando em plateau nos adultos que possuam níveis de 25(OH)D entre 30 a 40ng/ml;^[36] estas conclusões estão em conformidade com o limiar de prevenção de fraturas não vertebrais e da anca de uma recente meta-análise.^[1]

A PTH foi proposta como marcador de função da vitamina D, maioritariamente porque a sua concentração elevada é reconhecida como fator de risco para a osteoporose e a suplementação de vitamina D permite o seu decréscimo.^[9]

Nos adultos, a deficiência de vitamina D foi definida como a presença de sinais e sintomas que caracterizam a osteomalacia. Esta hipovitaminose poderá ter também tradução radiológica, clínica pela presença de deformidades ósseas aparentes e analítica, através de testes bioquímicos tradutores de doença metabólica óssea, como a fosfatase alcalina elevada. Além disso, poderá ser realizada uma biópsia óssea.^[1]

Os clínicos deverão pesquisar por hipovitaminose D, rotineiramente, em doentes com sintomas musculoesqueléticos, como dor óssea, mialgias e fraqueza generalizada, uma vez que estes estão frequentemente presentes, mas são mal diagnosticados como fibromialgia, fadiga crónica, fraqueza relacionada com o envelhecimento ou mesmo depressão.^[6]

Não existem certezas acerca dos benefícios do rastreio da hipovitaminose D nas populações. Tal necessitaria da demonstração da viabilidade e custo-eficácia das estratégias de rastreio, bem como dos benefícios em termos de resultados com impacto na saúde. Assim, é ainda prematuro recomendar o rastreio em larga escala.^[1,6]

6. Suplementação da Vitamina D

6.1) Fundamentos – Tratamento e Prevenção

O maior desafio de cada agência de nutrição e saúde, tendo em conta o aumento exponencial de evidências que confirmam uma epidemia mundial de certo nível de deficiência de vitamina D, consiste em documentar a severidade deste problema para cada grupo residente racial e étnico, bem como as suas práticas dietéticas e considerar o uso de fortificação alimentar ou suplementação individual como meio terapêutico do estado de saúde dos seus cidadãos.^[15]

Para a resolução do estado da vitamina D da população mundial, uma maior exposição à luz solar ou UVB não é uma opção viável para a maioria dos indivíduos, devido à fototoxicidade da UVB.^[15,30] Atualmente, a irradiação UV é a principal causa para o incremento da incidência do cancro de pele melanocítico e não-melanocítico, em muitos países.^[30] Além disso, não existe alimentos naturalmente ricos em vitamina D (tabela 2) suficientes para corrigir esta insuficiência mundial. Deste modo, as opções passam pela suplementação direta ou indireta (enriquecimento de alimentos) de vitamina D₃.^[15]

A suplementação de vitamina D é segura, barata e facilita o doseamento, permitindo os ajustamentos corretos para necessidades específicas de grupos alvo problemáticos.^[6,15] Porém, implica uma cooperação voluntária e consistente ao longo da vida. O enriquecimento alimentar pode atingir um maior grupo alvo da população e contorna a *compliance* inadequada.^[15]

É recomendado o uso de ergocalciferol ou colecalciferol para o tratamento e prevenção de défices de vitamina D.^[1]

Vários estudos produziram dados relativos às quantidades necessárias de vitamina D₂ e D₃ para o atingimento e manutenção de um nível específico de 25(OH)D. As duas formas são equivalentes, aumentando os níveis séricos de 25(OH)D de forma semelhante: foi considerada uma taxa de aumento diário de 25(OH)D sérico de aproximadamente 0,4ng/ml/μg, o que significa que a ingestão de 100UI/dia de vitamina D aumenta o 25(OH)D em cerca de 1ng/ml, aproximadamente.^[1]

Foi demonstrado, no entanto, que apesar dos aumentos dos níveis séricos de 25(OH)D serem similares após 3 dias, nos doentes tratados com vitamina D₃, os níveis continuam a aumentar, atingindo valores máximos após 14 dias. Nos doentes tratados com vitamina D₂, os níveis séricos caem rapidamente; ao 14º dia são idênticos aos observados antes do tratamento.^[1,6]

A eficácia variável entre D₂ e D₃ pode estar primariamente relacionada com diferenças na sua semi-vida sérica e é clinicamente relevante para a frequência de dose e monitorização. Uma dose única de 50,000UI de D₂ ou D₃ produz um aumento similar da concentração total de 25(OH)D, mas a aparente maior semi-vida de D₃ sugere menor frequência de dose necessária. Uma situação na qual D₂ possa ser preferível será em vegetarianos.^[1]

A vitamina D pode ser administrada em jejum ou à refeição, 3 vezes por ano, 1 vez por semana ou 1 vez por dia, sendo desta forma eficaz na manutenção de níveis séricos adequados de 25(OH)D.^[1]

A concentração ótima plasmática de 25-hidroxivitamina é altamente discutida no que diz respeito à variedade de efeitos esqueléticos e não esqueléticos que lhe são associados, sendo que a maioria dos especialistas concordam que um nível acima dos 30ng/ml (75nmol/l) é necessário para melhores resultados. Este nível sérico de 25-hidroxivitamina é aquele para o qual a absorção de cálcio está otimizada, os níveis de PTH adequadamente reduzidos e o maior benefício para o osso e função muscular são obtidos.^[1,37,42] Para atingir este nível, é essencial um aporte de pelo menos 1000UI (25µg) diários de vitamina D.^[37]

Em Portugal, existem no mercado vários suplementos vitamínicos contendo a vitamina D, a maioria em associação com outros elementos. Nestes suplementos, a vitamina D é disponibilizada sob a forma de ergocalciferol ou colecalciferol (tabela 8).^[43]

Tabela 8. Suplementos Vitamínicos D disponíveis em Portugal			
DCI / Nome Genérico	Nome do Medicamento	Forma Farmacêutica	Dosagem
Vitaminas do complexo B + Ácido ascórbico + Ergocalciferol + Retinol	Vi-Dailin	Emulsão oral	Associação

Carbonato de cálcio + Colecalciferol	Biolectra Calcimed D ₃	Comprimido para mastigar	1000 mg + 880 U.I.
Carbonato de cálcio + Colecalciferol	Cacit	Granulado efervescente	1250 mg + 440 U.I.
Carbonato de cálcio + Colecalciferol	Cacit	Granulado efervescente	2500 mg + 880 U.I.
Carbonato de cálcio + Colecalciferol	Calcior-D	Comprimido para mastigar	1500 mg + 400 U.I.
Carbonato de cálcio + Colecalciferol	Calcitab D	Comprimido orodispersível	1500 mg + 400 U.I.
Carbonato de cálcio + Colecalciferol	Calcitab D	Comprimido para mastigar	1500 mg + 400 U.I.
Carbonato de cálcio + Colecalciferol	Calcium D Sandoz	Comprimido efervescente	1500 mg + 400 U.I.
Carbonato de cálcio + Colecalciferol	Caltrate	Comprimido revestido por película	600 mg + 400 U.I.
Carbonato de cálcio + Colecalciferol	Cálcio + Vitamina D ₃ Farmalíder	Comprimido efervescente	1000 mg + 880 U.I.
Carbonato de cálcio + Colecalciferol	Cálcio + Vitamina D ₃ Farmalíder	Suspensão oral	1200 mg/6 ml + 800 U.I./6 ml
Carbonato de cálcio + Colecalciferol	Cálcio + Vitamina D ₃ ratiopharm	Comprimido efervescente	1500 mg + 400 U.I.
Carbonato de cálcio + Colecalciferol	Densical D	Comprimido para mastigar	1500 mg + 400 U.I.
Carbonato de cálcio + Colecalciferol	Ideos	Comprimido para mastigar	1250 mg + 400 U.I.
Carbonato de cálcio + Colecalciferol	Natecal D	Comprimido orodispersível	1500 mg + 400 U.I.
Carbonato de cálcio + Colecalciferol	Natecal D	Comprimido para mastigar	1500 mg + 400 U.I.
Carbonato de cálcio + Colecalciferol	Recifor	Comprimido para mastigar	500 mg + 800 U.I.
Colecalciferol	Helios	Solução oral	100000 UI
Colecalciferol	Helios	Solução oral	25000 UI
Colecalciferol	Vigantol	Solução oral	0.5 mg/ml
Fosfato tricálcico + Colecalciferol	Bidiam	Granulado para suspensão oral	1200 mg + 800 U.I.
Fosfato tricálcico + Colecalciferol	Calcium Wyeth	Comprimido revestido	1565.243 mg + 125 U.I.
Gluconato de cálcio + Hidrogenofosfato de cálcio + Colecalciferol	Dagravit D Calcium	Comprimido para mastigar	250 mg + 250 mg + 100 U.I.
Hidrogenofosfato de cálcio + Colecalciferol	Decalcit	Comprimido para mastigar	600 mg + 500 U.I.
Hidrogenofosfato de cálcio + Colecalciferol	Decalcit	Pó oral	600 mg/g + 750 U.I./g
Pidolato de cálcio + Colecalciferol	Pausedal	Granulado efervescente	4500 mg + 4 mg
Retinol + Colecalciferol	Vitamina A composta Labesfal	Pomada	212.5 U.I./g + 21.25 U.I./g
Vitaminas do complexo B + Ácido ascórbico + Colecalciferol + Retinol	Dagravit 8	Solução oral	Associação
Ácido alendrónico + Colecalciferol	Adrovanse	Comprimido	70 mg + 2800 U.I.
Ácido alendrónico + Colecalciferol	Adrovanse	Comprimido	70 mg + 5600 U.I.
Ácido alendrónico + Colecalciferol	Fosavance	Comprimido	70 mg + 2800 U.I.
Ácido alendrónico + Colecalciferol	Fosavance	Comprimido	70 mg + 5600 U.I.

Ácido alendrónico + Colecalciferol	Vantavo	Comprimido	70 mg + 2800 U.I.
Ácido alendrónico + Colecalciferol	Vantavo	Comprimido	70 mg + 5600 U.I.
Calcifediol	Dedrogyl	Solução oral	0.15 mg/ml

Ensaio clínico randomizado confirma a eficácia da suplementação combinada de cálcio com vitamina D, na redução do risco de fratura em idosos. Contudo, a suplementação isolada, sem aporte suficiente de cálcio na dieta, não reduz o risco de fratura.^[28]

São sugeridas formas ativas de vitamina D e suplementos *standart* da mesma para prevenção de quedas nos idosos, mas não existe comparação direta disponível entre os dois grupos. As formas ativas não necessitam de hidroxilação renal, logo o seu efeito nas quedas deverá ser menos influenciado pelo declínio da função renal com o envelhecimento.^[26] Além disso, enquanto que os análogos ativos da vitamina D₃ possuem aplicação limitada, devido aos seus efeitos colaterais (hipercalcemia, hiperfosfatemia) e maiores custos,^[26] a suplementação com colecalciferol oral é melhor tolerada em doses fisiológicas e supra-fisiológicas e eficaz no aumento das concentrações de 25(OH)D, não estando associada com o mesmo grau de distúrbio mineral.^[41]

Na literatura atual, não existem conclusões sobre qual o veículo de suplementos de vitamina D que produz maior alteração nos níveis séricos que 25(OH)D por UI de vitamina D administrada. Veículos de óleo solúveis produzem maior alteração da concentração média de 25(OH)D por 100000 UI, seguidos de veículos de pó e de vitamina dissolvida em etanol.^[44]

O objetivo principal da terapêutica consiste na normalização clínica, bioquímica e radiológica sem produzir hipercalcemia, hiperfosfatemia, hipercalcúria, nefrolitíase e calcificação ectópica. Deste modo, os doentes devem ser cuidadosamente seguidos para que as dosagens de vitamina D, cálcio e fosfato sejam ajustadas.^[3]

As linhas de orientação prática baseadas na evidência são uma das mais promissoras ferramentas de comunicação dos mais recentes conhecimentos aos praticantes.^[11] Foi com este intuito que a Sociedade Europeia de Endocrinologia publicou, em 2011, um guia prático para

avaliação, tratamento e prevenção da deficiência da vitamina D.^[1] As suas recomendações principais relativas à terapêutica da hipovitaminose D estão figuradas na tabela 9.

Tabela 9. Recomendações da Sociedade Europeia de Endocrinologia (2011), para a terapêutica da Deficiência de Vitamina D.

Grupo Etário	Restauração Primária dos níveis de 25(OH)D acima dos 30ng/ml	Terapêutica de Manutenção
0-18 anos	2000 UI/dia de vitamina D ₂ ou D ₃ ou 50,000UI de vitamina D ₂ , uma vez por semana, durante pelo menos 6 semanas	600-1000UI/dia
>18 anos	50,000UI de vitamina D ₂ ou D ₃ , uma vez por semana ou 6000IU/dia, durante 8 semanas	1500-2000UI/dia
>18 anos e Obesos; Síndromes de malabsorção; Fármacos que interferem no metabolismo da vitamina D	Doses mais elevadas (2 a 3 vezes mais; pelo menos 6000-10,000UI/dia)	3000-6000UI/dia

A Sociedade Europeia de Endocrinologia recomenda ainda que doentes com produção extrarenal de 1,25(OH)₂D (por macrófagos ativados em granulomatoses, infeções fúngicas crónicas ou linfomas) deverão ser monitorizados durante a terapêutica com vitamina D, através dos níveis de cálcio e 25(OH)D, para prevenir a hipercalcémia.^[1]

Em Portugal, foi publicada uma Circular Normativa pela Direção Geral da Saúde, em 2008, sobre a suplementação cálcio e vitamina D em idosos.^[13] De acordo com a mesma, o limiar aceitável abaixo do qual se considera haver défice de vitamina D é representado por 50nmol/l de 25-hidroxivitamina D. É ainda aconselhável associar o cálcio à vitamina D, sendo esta mais efetiva quando administrada por via oral em doses de 700 a 800UI diárias. A dose de cálcio suplementar à dieta deve depender da ingestão basal, podendo variar, no total, entre os 1.000 e 1.200 mg diários. A toma de cálcio poderá ser importante na supressão da PTH sérica, particularmente, no contexto de 25(OH)D diminuída.^[5] O suplemento com vitamina D deve ser evitado em doentes imobilizados, devido ao risco de litíase renal.^[13] Por outro lado, o suplemento com vitamina D e cálcio deve ser

realizado com precaução nos doentes com insuficiência renal, devido ao risco de hipercalcémia, que agrava a função renal e em doentes cardíacos, devido à potencial acentuação do efeito dos digitálicos.^[13]

In utero, o feto está totalmente dependente da vitamina D materna. Durante o 1º e 2º trimestres, o feto desenvolve a maioria dos sistemas orgânicos, bem como a matriz de colagénio para o seu esqueleto. No último trimestre, inicia-se a calcificação do esqueleto, possível graças ao incremento da demanda materna de cálcio. Esta é cumprida pelo aumento da formação de 1,25(OH)₂D nos rins maternos e placenta. As concentrações de calcitriol circulante vão aumentando gradualmente durante o 1º e 2º trimestres, graças ao aumento da DBP na circulação materna. No entanto, o calcitriol livre, responsável por uma maior absorção intestinal de cálcio está apenas aumentado durante o 3º trimestre.^[1] O leite humano e o colostro são constituídos por pequenas quantidades de vitamina D, em média 15.9 ± 8.6IU/L. Durante a lactação, a mãe aumenta a sua absorção intestinal de cálcio de forma a assegurar um teor adequado de cálcio no seu leite. A conversão de 25(OH)D em 1,25(OH)₂D aumenta em resposta a esta nova demanda. Para satisfazer os seus requisitos de manutenção de 25(OH)D acima dos 30ng/ml, as mulheres em amamentação deverão tomar um suplemento multivitamínico diário com pelo menos 1000UI de vitamina D.^[1]

Recentemente, foi demonstrado um fenótipo raquítico no fémur fetal, cuja severidade está diretamente associada com o decréscimo dos níveis de 25(OH)D na circulação materna.^[16]

É sugerido que crianças e adultos obesos, bem como indivíduos medicados com anticonvulsivantes, glucocorticóides, antifúngicos e antiretrovíricos necessitem de pelo menos 3 vezes mais quantidade de vitamina D que o grupo etário respetivo, para suprir as suas exigências de vitamina D.^[1]

Doentes com granulomatoses, como a sarcoidose ou a tuberculose, infeções fúngicas crónicas ou linfomas apresentam macrófagos ativados que produzem calcitriol de forma não controlada. Estes doentes exibem uma absorção intestinal de cálcio mais eficaz e uma maior mobilização de cálcio do

esqueleto, o que poderá conduzir a hipercalciúria e hipercalcémia. Assim, os seus níveis de 25(OH)D e cálcio deverão ser cuidadosamente monitorizados. Hipercalcémia e hipercalciúria são usualmente observados apenas em doentes com granulomatoses com valores de 25(OH)D superiores a 30ng/ml.^[1]

6.2) Relação Risco-Benefício

Diversos estudos comprometeram a vitamina D na patogénese de doenças ou funções não-esqueléticas clinicamente importantes, especialmente na função muscular, doenças cardiovasculares e autoimunes e neoplasias comuns.^[45]

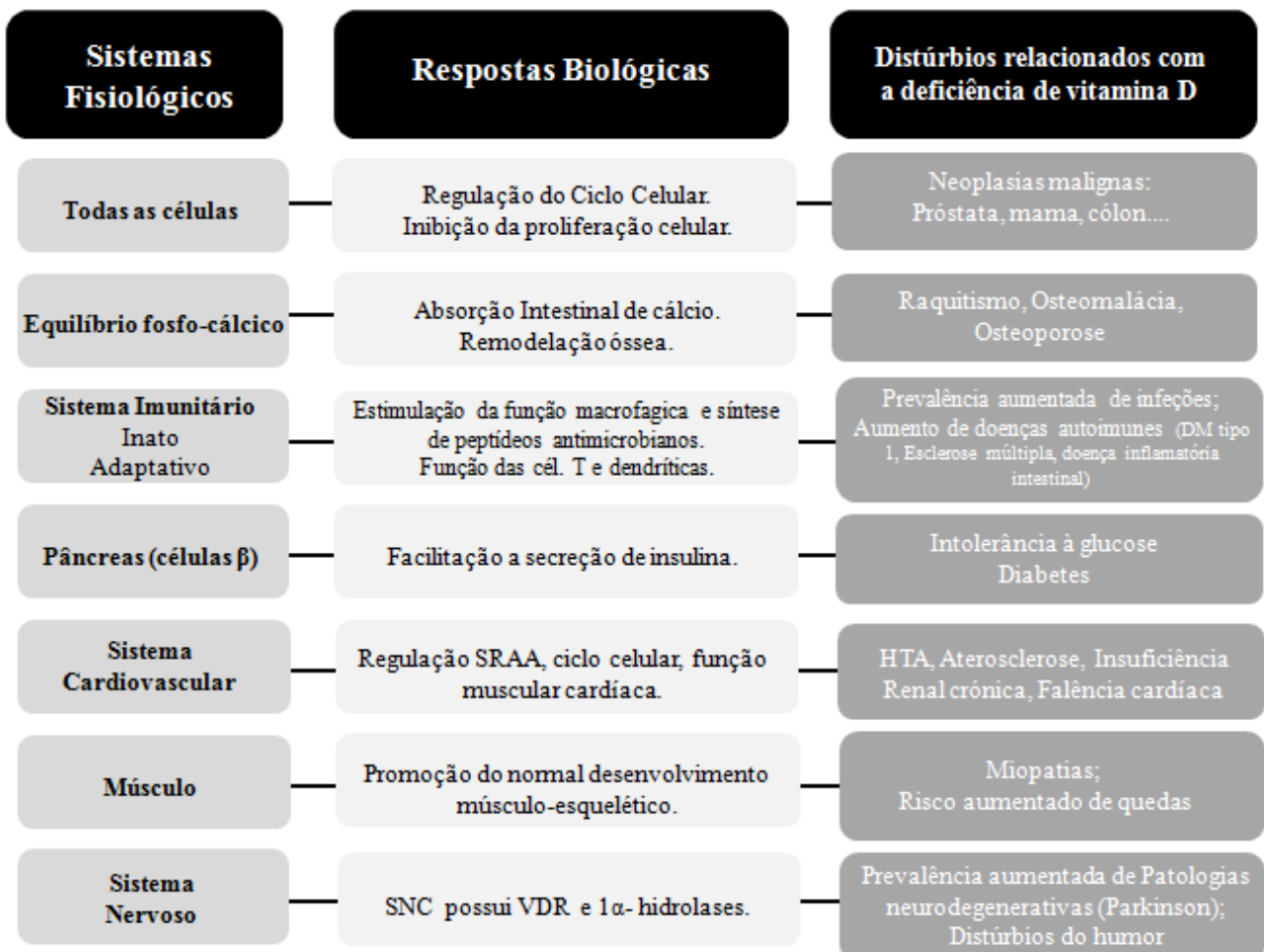


Figura 2. Ações estabelecidas e/ou potenciais de 1,25(OH)₂D nos diversos sistemas fisiológicos

Uma vez que a maioria dos tecidos e células do organismo possuem recetores de vitamina D e o calcitriol influencia os níveis de expressão, não é surpresa que numerosos estudos tenham demonstrado uma associação entre o défice de vitamina D e o aumento do risco de: neoplasias (cólon, próstata, mama e pâncreas), doenças autoimunes (diabetes mellitus tipo 1, artrite reumatoide, doença de Crohn e esclerose múltipla), doenças infecciosas e cardiovasculares – figura 2.^[3,36]

Contudo, existem ainda poucos ensaios com variação de dose para assegurar um nível I de evidência para o benefício da vitamina D na redução do risco destas doenças crónicas.^[36]

Embora os benefícios da vitamina D na prevenção das quedas e fraturas, na saúde cardiovascular e na prevenção do cancro tenham sido observados com concentrações de 25(OH)D mais elevadas, não podem ser atingidos na maioria dos indivíduos com as recomendações atuais para o aporte de vitamina D. Bischoff-Ferrari et al.^[46] sugeriram que concentrações séricas médias de 25(OH)D entre 75 e 110nmol/L fornecem benefícios ótimos para todos os parâmetros investigados, sem aumento de riscos para a saúde. Estes níveis podem ser obtidos com doses orais de 1800 a 4000UI de vitamina D diárias.

6.2.1) Efeitos da correção do *status* de Vitamina D

A suplementação combinada de cálcio e vitamina D possui eficácia anti-fratura comprovada, quando aplicada a grupos de risco de insuficiência de cálcio e/ou vitamina D, como é o caso dos idosos e indivíduos institucionalizados, doentes com osteoporose ou sujeitos a terapêutica com glucorticóides.^[45,47]

A recuperação dos níveis normais de vitamina D em doentes com osteomalacia culminou na resolução completa da dor em 4 semanas. A melhoria da lombalgia e fraqueza muscular nestes doentes também foi observada.^[23]

Recentemente, constatou-se que, em associação com um aporte adequado de cálcio, a dose de suplementação de vitamina D deveria assegurar níveis circulantes de 25(OH)D que atingissem um

limiar de 30ng/ml. Por oposição, o IOM concluiu que um nível de 20ng/ml de 25(OH)D seria adequado para prevenir osteomalacia em pelo menos 95% da população.^[36]

Diversas meta-análises e revisões sistemáticas demonstraram uma redução na frequência de quedas com o aumento dos níveis de 25(OH)D: uma concentração de 25(OH)D de pelo menos 60nmol/l é requerida para a prevenção de quedas; doses diárias de 700 a 1000UI de vitamina D podem reduzir o risco de quedas em 19% ou até 26%, se de vitamina D₃.^[25,26]

6.2.2) Vitamina D e a Função Muscular

A descoberta de recetores da vitamina D no tecido muscular, bem como o fato destes diminuírem com o avançar da idade, justificam o interesse nos potenciais efeitos terapêuticos da vitamina D.^[40]

A vitamina D e o seu recetor são importantes para o normal desenvolvimento do músculo esquelético e na otimização da força e performance muscular.^[26,48]

Na sua forma ativa, 1,25(OH)₂D atua no músculo, através da ligação a dois VDRs.^[8] A vitamina D, especificamente no músculo, ativa a proteína cinase C e leva à libertação de cálcio, aumentando o *pool* de cálcio essencial para a contração muscular.^[8,45]

Múltiplos estudos observacionais e prospetivos em larga escala mostraram que concentrações séricas baixas de 25(OH)D estão relacionadas com uma perda acelerada de massa, força e potência musculares, bem como com o compromisso do equilíbrio e postura.^[37,40]

A deficiência de vitamina D está relacionada com a atrofia e perda seletiva de fibras musculares tipo II, que constituem as fibras musculares de rápida contração e maior potência, usadas na evicção da queda.^[40,45] Adicionalmente, verifica-se uma redução no conteúdo de actomiosina das miofibrilas, no cálcio disponível para a atividade mitocondrial e do reticulo sarcoplasmático e nos níveis séricos das enzimas musculares.^[2]

A suplementação de vitamina D em idosos mostrou redução no risco de quedas e melhoria nos testes de performance muscular,^[8,48] parecendo existir uma relação dose-resposta entre a

25(OH)D circulante e a função muscular.^[48] O exercício físico regular, particularmente o treino progressivo de resistência, e o aporte nutricional adequado isolados ou em combinação são reconhecidos como fatores chave na prevenção da sarcopenia e na otimização da função muscular.^[40]

Kalyani et al.^[49] demonstraram que a suplementação de vitamina D é uma estratégia eficaz na redução do risco de quedas nos idosos e deverá ser incorporada na prática clínica de prestadores de cuidados de idosos, especialmente naqueles com risco de queda.

Nos idosos, surgiram evidências de que as alterações musculares possam estar relacionadas com declínio da função renal, próprio do envelhecimento, e com o conseqüente decréscimo na produção da forma ativa de vitamina D, 1,25-hidroxivitamina D. Uma vez que as formas ativas de vitamina D não necessitam de hidroxilação renal, coloca-se a hipótese de que os seus efeitos nas quedas sejam menos afetados por alterações na função renal.^[40]

Foram também demonstradas propriedades anti-inflamatórias da vitamina D que também podem explicar o seu efeito no músculo.^[40]

6.2.3) Vitamina D e o Sistema Imunitário

A função evolutivamente mais primitiva da vitamina D é imunológica e gerada para proteção do ambiente interno do hospedeiro contra microorganismos invasores; esta função é exercida pelo calcitriol sintetizado primariamente por monócitos-macrófagos e atua via endócrina através da interação com VDRs, modulando a resposta imune inata. Quando produzido em quantidades suficientes, o calcitriol pode interagir e regular perfis de citocinas de linfócitos T e B que expressam VDRs, no microambiente inflamatório local.^[16]

A vitamina D tem múltiplas propriedades imunossupressoras e participa na regulação e diferenciação das células, direta ou indiretamente;^[32] o calcitriol tem a capacidade de induzir a diferenciação dos monócitos em macrófagos, aumentando a sua atividade e facilitando a sua atividade citotóxica.^[2]

Estudos recentes em humanos enfatizaram um potencial papel para o sistema monocina da vitamina D, como intermediário necessário na geração de peptídeos antimicrobianos, por monócitos-macrófagos. A ativação da via do recetor *Toll-like* nos monócitos-macrófagos humanos, por padrões de membrana patogéno-associados, desencadeada por agentes como o *Mycobacterium tuberculosis*, inicia a expressão genes da hidroxilase CYP27B1 e do VDR nas células.^[16]

Estudos observacionais relataram uma associação entre a deficiência de vitamina D e o desenvolvimento de infeções, por Influenza, *Mycobacterium tuberculosis* e bactérias Gram negativas,^[37,45] bem como com muitas doenças autoimunes: diabetes mellitus tipo 1, esclerose múltipla, doença inflamatória intestinal, lúpus eritematoso sistémico e artrite reumatoide.^[3,32]

Os VDRs estão presentes na maioria das células do sistema imunitário, incluindo nos linfócitos T e B ativados e nas células apresentadores de antigénios. Estas células expressam também enzimas ativadoras da vitamina D (1α -hidrolase), permitindo a conversão local da vitamina D inativa em calcitriol dentro do sistema imune. A hidrólase aqui presente é semelhante à enzima renal mas a regulação da sua expressão e atividade é diferente, sendo primariamente regulada por sinais como $IFN\gamma$.^[45]

Linfócitos T CD4 quiescentes expressam VDR.^[32] O efeito do calcitriol na resposta imune adquirida antigénio-específica consiste na inibição da proliferação linfocítica T, particularmente da resposta Th1. A adição de calcitriol a células T CD4 inibe a proliferação celular da linha Th1 e a produção de citocinas; leva também à diminuição da secreção da IL-2 e $IFN\gamma$ pelas células T CD4 e promove a produção de IL-5 e IL-10, que dirigem uma resposta Th2 dominante.^[3,32]

Nos linfócitos B, foi demonstrado que a vitamina D inibe a secreção de anticorpos e autoanticorpos.^[32]

A deficiência de vitamina D prejudica a capacidade de maturação do macrófago, bem como a produção de antigénios de superfície macrófagos-específicos, enzima fosfatase ácida lisossómica e secreção de peróxido de hidrogénio que é essencial pela sua função antimicrobiana. A prostaglandina

E2 é estimulada pelo calcitriol e o fator estimulante da colónia macrofágica granulocítica (GM-CSF) é suprimido.

Devido ao efeito imunomodulatório da vitamina D, que suprime a atividade da linha celular Th1, vários estudos examinaram se a suplementação de vitamina D em recém-nascidos está associada com taxas aumentadas de reações atópicas, comuns nos países ocidentais.^[32]

Variações alélicas, ao nível do gene do VDR, têm sido implicadas na mediação da suscetibilidade a doenças autoimunes. Infelizmente, nenhum fenótipo funcional está associado a polimorfismos específicos do VDR.^[32]

Estudos animais e *in vitro* demonstraram que o sistema endócrino da vitamina D regula vários genes, o que resultam na ativação do sistema imunitário inato (maior defesa contra infeções) e aperfeiçoamento da arma do sistema imunitário adquirido, T helper-1 (diminuição do risco das doenças autoimunes).^[15]

Vários estudos retrospectivos mostraram que a suplementação de vitamina D precoce reduz o risco subsequente de diabetes autoimune tipo 1,^[15,32] enquanto que, em estudos *in vitro* e *in vivo*, observou-se que a vitamina D poderá prevenir a destruição das células β pancreáticas e reduzir a incidência da diabetes autoimune, parcialmente devido à supressão de citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α .^[2]

Alguns dados epidemiológicos sustentam a assunção de que a vitamina D pode reduzir a suscetibilidade a infeções do trato respiratório.^[2]

A doença inflamatória intestinal (DII) é mais prevalente em áreas com menor exposição solar, nomeadamente nos países nórdicos da Europa e América. As concentrações de 25(OH)D sérica são baixas em doentes com DII.^[32]

Foram igualmente encontrados baixos níveis de 25(OH)D em doentes com Lúpus Eritematoso Sistémico e Artrite Reumatóide.^[32]

Um amplo estudo prospetivo em recrutas militares dos E.U.A. concluiu que a insuficiência de vitamina D transmite um risco duplicado de desenvolvimento de esclerose múltipla.^[15]

Mulheres que receberam mais de 400UI diárias de vitamina D apresentam um risco reduzido em mais de 40% de desenvolver Esclerose Múltipla e Artrite Reumatóide.^[17]

6.2.4) Vitamina D e o Risco Cardiovascular

Reúnem-se provas que o calcitriol exerce importantes efeitos fisiológicos nos cardiomiócitos, células do músculo liso vascular e no endotélio vascular.^[2,42]

Estudos encontraram associação entre a hipovitaminose D e a patogénese de doenças crónicas severas com risco cardiovascular, nomeadamente a hipertensão, falência cardíaca, doença renal crónica, calcificação arterial coronária, aterosclerose e doença arterial periférica.^[1,42,50]

Estudos observacionais associaram baixos níveis de vitamina D à hipertensão arterial, em caucasianos, hispânicos e afro-americanos.^[15]

Os homens com deficiência de vitamina D possuem um risco significativamente aumentado de desenvolver enfarte do miocárdio, comparativamente com aqueles com níveis suficientes de vitamina D.^[42,45]

O doentes com deficiência de vitamina D severa (25-hidroxivitamina <25nmol) têm um risco de mortalidade por falência cardíaca ou morte súbita cerca de 3 a 5 vezes maior que doentes com ótimas concentrações de vitamina D (25(OH)D >75 nmol/L).^[42]

Dados emergentes têm estabelecido ligações entre a administração de vitamina D e a melhoria da função cardíaca e redução de proteinúria, bem como entre a hipovitaminose D e a ocorrência de obesidade, insulinoresistência e inflamação sistémica.^[15,50]

Ensaio clínicos randomizados evidenciaram que a suplementação combinada de vitamina D e cálcio poderá ter um papel na prevenção da diabetes tipo 2, apenas em grupos de alto risco (intolerância à glucose).^[2] Foi demonstrado que a sensibilidade à insulina, em adultos normoglicémicos, melhora com a suplementação de vitamina D, processo este que pode ser

explicado por mecanismos de *down-regulation* do Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) e *up-regulation* do sistema osteocalcina-adiponectina. A hiperatividade do SRAA está bem caracterizada na deficiência da vitamina D, apesar do mecanismo subjacente não ser totalmente entendido.^[41]

Alguns polimorfismos da vitamina D foram associados a processos metabólicos, como a libertação de insulina e a manutenção da tolerância a glucose. Após a suplementação com 1,25(OH)₂D₃, verifica-se uma diminuição dos níveis de glucose e insulina.^[51]

Nos adolescentes, foi também demonstrado que baixos níveis de 25(OH)D estão fortemente associados de forma inversa com fatores de risco cardiometabólicos (pressão arterial sistólica e concentração plasmática de glucose).^[43]

Observou-se que o calcitriol sérico está inversamente associado com a pressão arterial e atividade plasmática da renina, em indivíduos normo e hipertensivos. Esses dados sugerem que os análogos e suplementos de vitamina D poderão ser potenciais agentes para o controlo da produção de renina e tensão arterial.^[43]

Estudos pré-eliminarem sugerem que a forma ativa da vitamina D inibe a proliferação de cardiomioblastos, estimula a formação de cardiomiócitos, exerce um efeito protetor contra a apoptose e promove o repouso do ciclo celular, através da diminuição generalizada da expressão génica das ciclinas A1,C e E, bem como de cinases dependentes de ciclinas Cdk2 e Cdk4.^[50]

Foi também demonstrado que a vitamina D atenua a disfunção ventricular esquerda.^[50]

Evidenciou-se que análogos da vitamina D inibem a proliferação de várias citocinas Th1 proinflamatórias, como a IL-2 e IFN γ , enquanto estimulam a ação de linfócitos Th2, conduzindo à redução da produção plaquetar. Além disso, terão efeitos imunossupressores, ao reduzir a proliferação de linfócitos e de citocinas que desempenham um importante papel na aterogénese.^[50]

Doses protetoras de calcitriol suprimem a expressão génica de osteoblastos aórticos que está normalmente aumentada na doença cardiovascular, sugerindo um mecanismo para esta inibição da calcificação aórtica.^[50]

Shen et al.,^[52] identificaram um polimorfismo nucleotídico único, comum no CYP24A1, que está relacionado com a extensão da calcificação arterial coronária.

A doença renal crónica é um fator de risco independente para a hipovitaminose D, cuja prevalência correlaciona-se negativamente com a diminuição da taxa de filtração glomerular estimada a partir do estágio 3 da insuficiência renal crónica.^[41]

Estudos observacionais demonstraram que na insuficiência renal crónica terminal, doentes prescritos com compostos ativos de vitamina D parecem sofrer uma redução de 26% na mortalidade, independentemente de outros riscos cardiovasculares, da PTH e dos biomarcadores minerais ósseos.^[41]

Vários estudos observacionais prospetivos e estudos de coorte em grande escala demonstraram que um estado elevado de vitamina D está associado com um risco de morbilidade e mortalidade aproximadamente 50% menor, comparativamente com um estado deficitário de vitamina D.^[2,50]

Por oposição, Bolland et al.^[53] concluíram que os suplementos de cálcio com ou sem vitamina D aumentam modestamente o risco de eventos cardiovasculares, especialmente de enfarte do miocárdio.

6.3.5) Vitamina D e as Patologias Neurodegenerativas

A vitamina D regula processos que estão na origem da Esclerose Múltipla, doença de Parkinson e outras doenças neurodegenerativas: processos de síntese de neurotrofina, glutatona e monoaminas e a apoptose.^[54]

A presença de VDRs foi demonstrada em algumas regiões do Sistema Nervoso Central, especialmente no hipocampo, hipotálamo, sistema límbico, substância nigra, zonas corticais, subcorticais e espinhais motoras.^[25]

Estudos epidemiológicos estão de acordo com o achado de que a deficiência de vitamina D possa estar associada na patogênese, progressão e manifestações clínicas da doença de Parkinson.^[54]

Na Europa e América do Norte, regiões sujeitas a maior radiação UVB possuem menores taxas de Esclerose Múltipla e vice-versa. A prevalência de Esclerose Múltipla é elevada em indivíduos que nasceram em países com baixa irradiação UVB, o que indica que o *status* de vitamina D, durante o período precoce da vida, é relevante para a suscetibilidade da doença. A atividade da doença mostra flutuações inversas de acordo com a estação do ano e *status* da vitamina D. Uma recente descoberta indica que a expressão do alelo HLA-DRB1*1501 do MHC Classe II, associado à Esclerose Múltipla, é regulada pela vitamina D.^[2]

Alguns achados clínicos em humanos parecem estar de acordo com a hipótese de uma ação favorável da vitamina D na função cognitiva, especialmente a atenção. Particularmente, estudos epidemiológicos revelaram baixas concentrações séricas de 25(OH)D em indivíduos com a doença de Alzheimer. Em adição, uma relação entre a deficiência de vitamina D e distúrbios depressivos e de ansiedade é provável, uma vez que concentrações séricas de 25(OH)D baixas são associadas a patologias do humor.^[25]

Doentes que vivem em latitudes altas e estão em risco de deficiência de vitamina D são mais suscetíveis em desenvolver esquizofrenia.^[17]

A vitamina D poderá também ser protetora vascular, dado que a insuficiência de vitamina D foi associada a patologia cerebrovascular. A PCR é um marcador de inflamação e aterosclerose regulado pela IL-6 e TNF- α , cujas secreções estão diminuídas na presença de vitamina D. Além disso, a insuficiência de vitamina D pode ser um fator contributivo para a hipertensão – determinante

major do desenvolvimento das doenças cerebrovasculares – através da supressão da expressão do SRAA no aparelho justaglomerular e da sua ação na *compliance* da parede arterial.^[25]

6.2.6) Vitamina D e o Cancro

A vitamina D pode estar envolvida no processo patológico neoplásico de duas formas: na quimioprevenção e no tratamento de neoplasias ativas. Existe ampla evidência que o calcitriol pode induzir a diferenciação celular e a apoptose celular e inibir a angiogénese e proliferação celular nos tumores;^[45] estas ações devem-se ao envolvimento coerente de pelo menos 50 genes participantes na regulação do ciclo celular.^[15]

Lappe et al.^[55] realizaram um estudo sobre a prevenção de cancro, no qual mulheres pós-menopáusicas receberam 1100UI de vitamina D₃, diariamente, em associação com suplementação de cálcio. Esta suplementação foi acompanhada de um aumento da 25(OH)D sérica para 29-39ng/ml e de uma redução em cerca de 60% do risco em desenvolver todos os cancros.

Foi sugerido que adultos que apresentem baixas concentrações de 25(OH)D, durante 19 anos, possuem um risco aumentado de 30-50 % de desenvolver cancro colorectal, da mama, próstata, entre outros.^[17]

Uma meta-análise mostrou que o aporte aumentado de vitamina D de 1000UI por dia está associado com a diminuição do risco de cancro colorrectal e mama, em cerca de 50%.^[17]

A descoberta de que a incidência e mortalidade por cancro decresce à medida que, geograficamente, nos aproximamos do equador (ou seja, a quantidade de radiação UV aumenta) pode não ser suficiente para estabelecer uma associação entre a irradiação UV, a vitamina D e o cancro.^[31] Uma extensa análise crítica dos dados epidemiológicos sobre a vitamina D e o cancro pela OMS concluiu que a relação causal entre a vitamina D e o cancro necessita de ser mais estudada por ensaios clínicos randomizados; estando estes estudos pendentes, uma atitude restritiva deve ser aplicada no que diz respeito à suplementação agressiva de vitamina D ou ao aumento da exposição a UVB.^[15]

6.2.7) Vitamina D, Fertilidade e Patologia Ginecológica

Recentes evidências constataram que a prevalência de hipovitaminose D nas mulheres, em idade fértil é surpreendentemente alta. Segundo estudos experimentais, o ovário constitui um órgão-alvo do calcitriol, o que está de acordo com a possibilidade deste metabolito participar na modulação da atividade ovárica.^[51]

Estudos observacionais demonstram altas taxas de pré-eclâmpsia, parto pré-termo, vaginose bacteriana e diabetes gestacional em mulheres com baixos níveis de vitamina D, assim como foi sugerido que baixos níveis de vitamina D poderão comprometer a fertilidade e estar associados a endometriose e síndrome de ovário poliquístico (SOPQ).^[51]

Dados relativos ao *status* da vitamina D em doentes com o SOPQ mostram uma relação inversa entre o nível de vitamina D e os fatores de risco metabólico, como a insulinoresistência, IMC, índice anca-cintura, triglicerídeos, testosterona total e desidroepiandrosterona (DHEAS) e uma correlação positiva com a sensibilidade à insulina. Ensaios clínicos com a suplementação de vitamina D₃ ou seus análogos mostraram efeitos positivos na secreção de insulina, perfil lipídico, ciclo menstrual e desenvolvimento folicular e diminuição da glicémia (jejum ou estimulada) e dos níveis de peptídeo C. A associação da hipovitaminose D com características do SOPQ pode então estar associada com a obesidade e não com a presença da referida patologia.^[51]

O endométrio cíclico e precoce da grávida constitui um local de síntese e ação da vitamina D₃ extra-renal. Em doentes com endometriose, o gene codificador da 1 α -hidroxilase tem uma expressão aumentada no endométrio ectópico. Dados recentes indicam que estas mulheres expressam mais VDRs no seu tecido endometrial e têm níveis séricos de 25(OH)D₃ mais elevados.^[51]

Os distúrbios hipertensivos da gravidez, especialmente a pré-eclâmpsia (PE), são as patologias da saúde reprodutiva mais estudados e com resultados associados ao nível de vitamina D materno. Padrões sazonais sugerem um papel para a vitamina D e luz solar, devido à maior incidência de PE no Inverno e menor no Verão. Mulheres com PE possuem níveis inferiores de

25(OH)D₃, relativamente às grávidas normotensivas. O mecanismo patofisiológico através do qual a deficiência ou insuficiência de vitamina D possa causar PE permanece pouco claro, mas pode estar relacionado com a função reguladora do cálcio. A placenta expressa 1 α -hidroxilase, produzindo também o metabolito ativo da vitamina D.^[51]

6.2.8) Toxicidade da Vitamina D

Quantidades excessivas de vitamina D não estão usualmente disponíveis a partir de fontes dietéticas usuais, pelo que são raros os relatos de intoxicação por vitamina D.^[1]

Apesar do excesso de vitamina D por irradiação UVB ou alimentos ricos em vitamina D ser excecional, é de salientar que uma hipervitaminose D iatrogénica pode ser causa de problemas catastróficos por hipercalcémia, vómitos, sede, poliúria, calcificações ectópicas, dano tecidual generalizado e letalidade.^[1]

Acredita-se que a base biológica para a intoxicação resultante de aporte inadequado de vitamina D ocorra por metabolismo hepático não restringido da vitamina D₃ em 25(OH)D₃, sendo esta uma etapa metabólica altamente desregulada. Alta sensibilidade a altos níveis de vitamina D ou 25(OH)D ocorre também quando há compromisso do sistema de retrocontrolo pela 1 α -hidroxilase renal, especialmente em doentes com inflamação crónica e ativação ectópica da 1 α -hidroxilase monocítica (sarcoidose, tuberculose).^[15]

A intoxicação por vitamina D tipicamente não ocorre até se atingirem concentrações de 25(OH)D superiores a 375nmol/L ou 150ng/ml.^[17]

A União Europeia definiu o nível sanguíneo de 200nmol/L, correspondendo a uma dose diária de 100 μ g (4000 UI) de vitamina D, como o limite superior da gama de concentrações em que não se observam efeitos deletérios.^[31]

O IOM indica que o limite máximo tolerado de vitamina D é de 1000UI/dia para crianças de 0-6 meses de idade, 1500UI/dia entre os 6-12 meses, 2500 UI/dia entre 1-3 anos, 3000UI/dia para

crianças com 4-8anos e 4000UI/dia para todos os indivíduos com mais de 9 anos de idade. Estas recomendações baseiam-se em observações realizadas nos anos 40. Foi também reconhecido que a toma de doses elevadas de cálcio associada à suplementação de cálcio exacerba o risco de hipercalcémia. Embora nenhum estudo a longo prazo examinou a associação destas doses elevadas de vitamina D aos níveis de cálcio sérico, não existem casos reportados de intoxicação por vitamina D, na literatura, para sugerir que doses superiores a 4000UI/dia de vitamina D causem hipercalcémia.^[36]

A administração de 10,000UI/dia de vitamina D, durante 5 meses, em adultos saudáveis, não causou hipercalcémia ou excreção urinária de cálcio aumentada, que constitui o indicador mais sensível de potencial intoxicação por vitamina D.^[1]

A dose de vitamina D necessária para induzir toxicidade varia entre os doentes, refletindo diferenças na absorção, armazenamento e metabolismo da vitamina, bem como uma resposta dos tecidos alvos aos metabolitos ativos.^[1]

A raridade de relatórios sobre a toxicidade da vitamina D pode ser explicada, em parte, pela capacidade renal de limitar a produção de calcitriol ativo. Níveis aumentados de calcitriol inibem a PTH direta (através da resposta mediada pela vitamina D no gene da PTH) e indiretamente (aumento da absorção intestinal de cálcio), causando a diminuição da produção de calcitriol renal.^[6]

A hipervitaminose D não deve ser diagnosticada somente com base nos níveis elevados de 25(OH)D. Deve ser reconhecida como um síndrome clínico caracterizado por hipercalcémia, no qual a hiperfosfatémia e a hiper calciúria são comuns. Estes doentes podem apresentar náuseas, desidratação, poliúria e litíase renal.^[6] A hiper calciúria pode levar a desidratação grave, como resultado da hipostenúria, azotémia pré-renal e ao agravamento da hipercalcémia devido à clearance renal reduzida.

Os níveis de calcitriol são frequentemente normais, refletindo o esperado retrocontrolo na produção de calcitriol pelos valores elevados de cálcio e reduzidos de PTH.^[3]

O tratamento consiste na supressão da administração da vitamina D e cálcio, na hidratação e na administração de glucocorticoides que antagonizam a capacidade do calcitriol estimular a absorção intestinal de cálcio.^[1]

7. Conclusão

No mundo atual, a depleção dos níveis de vitamina D, no homem, constitui um problema de saúde pública, que parece estar a agravar.^[1,14,20-22,31,34,35] Esta constatação motivou o desenvolvimento de vários estudos, em busca do real impacto desta hipovitaminose, dos seus grupos de risco e linhas de orientação diagnóstica e terapêutica.

A vitamina D é uma pro-hormona, obtida por síntese endógena cutânea ou por aporte alimentar, cujo metabolito ativo, o calcitriol, desempenha ação fundamental na remodelação esquelética e equilíbrio fosfo-cálcico^[1,2,4,6]. São vários os estudos que documentaram uma maior perda óssea e um aumento do risco de quedas e fraturas de baixa energia, em indivíduos com níveis desta vitamina inferiores ao recomendado.^[1,3,5,6,12-15,28]

São também relatadas funções extra-ósseas importantes, na medida em que o recetor da vitamina D está presente em pelo menos 38 tecidos do organismo.^[1-3,7-9,18,29]

A causa major de deficiência de vitamina D é a exposição solar limitada.^[1,3] Deste modo, é importante valorizar a irradiação solar como fonte major de vitamina D, para o homem e realçar que, na ausência dessa fonte, é difícil ou mesmo impossível obter uma quantidade adequada de vitamina D da dieta, para satisfazer as necessidades do corpo.^[1-3,8,9,16-18,31,38]

O método considerado *gold standart* para a identificação do *status* da vitamina D é o doseamento de calcifediol através de radioimunoensaios.^[1-4,6,9,18,37] Contudo, são técnicas caras e o rastreio universal não está fundamentado.^[6]

A literatura disponível, apesar de controversa, recomenda uma concentração sanguínea de calcifediol acima dos 20ng/ml, para prevenir raquitismo e osteomalacia, nas crianças e adultos, respetivamente, sendo os valores abaixo deste valor considerados deficiência.^[1,14,37]

O doseamento de calcifediol está indicado na presença de sintomatologia musculoesquelética e de condições como raquitismo, osteomalacia, osteoporose, doença renal crónica, síndromes de malabsorção, hiperparatiroidismo, terapêutica farmacológica com anticonvulsivantes,

glucocorticóides, antiretrovíricos, entre outros, obesidade, doenças granulomatosas, indivíduos afro-americanos e hispânicos, mulheres grávidas e em lactação.^[1,6,20]

Esta hipovitaminose tem também uma tradução radiológica, clínica pela presença de deformidades ósseas evidentes e analítica, através da elevação de biomarcadores químicos tradutores de doença metabólica óssea.^[1,3]

Inúmeros estudos sugeriram que a suplementação de vitamina D pode ter benefícios adicionais na função muscular e na redução do risco de patologias neoplásicas comuns, doenças autoimunes e infecciosas, diabetes mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares, neurodegenerativas e ginecológicas.^[2,8,15,17,23,32,40,41,45,46,48,50,53,55] Outros estudos documentaram que a deficiência de vitamina D poderá estar então relacionada com todas as causas major de mortalidade.^[2,50] Contudo, existem ainda poucos ensaios para assegurar um nível I de evidência para o benefício da vitamina D na redução do risco destas doenças crônicas, pelo que a suplementação de vitamina D está apenas indicada para resolução e prevenção dos distúrbios osteometabólicos associados e suas consequências.^[1,2,25,26,36,45,47]

A suplementação de vitamina D, sob a forma de ergocalciferol ou colecalciferol é segura e barata.^[6] Estudos sugerem que as duas formas são equivalentes, aumentando os níveis séricos de 25(OH)D de forma semelhante. No entanto, foi demonstrado que nos doentes tratados com vitamina D₃, as concentrações de 25(OH)D atingem valores máximos após 14 dias, enquanto que nos doentes tratados com vitamina D₂, os níveis séricos caem rapidamente e ao 14º dia, são idênticos aos observados antes do tratamento.^[1,6]

O nível sérico ideal de 25-hidroxivitamina é aquele para o qual a absorção de cálcio está otimizada, os níveis de PTH adequadamente reduzidos e o maior benefício para o osso e função muscular são obtidos, sendo atualmente recomendado que sejam superiores a 30ng/ml (75nmol/l).^[1,42] No tratamento da deficiência da vitamina D, identificam-se duas fases: a restauração primária dos níveis de calcifediol acima de 30ng/ml e posteriormente, a sua manutenção.

A dose toxica da vitamina D situa-se acima das 4000 UI diárias.^[31] No entanto, não foi observada toxicidade mesmo com o uso continuado ate 10,000 UI/dia, em doentes adultos saudáveis.^[1]

Apesar das evidências encontradas, a investigação orientada sobre os benefícios do rastreio populacional da hipovitaminose D deve continuar, de modo a que sejam demonstradas estratégias com viabilidade e custo-eficácia, bem como vantagens em termos de resultados com impacto na saúde. Assim, é ainda prematuro recomendar o rastreio em larga escala.^[1,6]

8. Agradecimentos

Agradeço ao Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, bem como à Valência de Endocrinologia, integrante na Unidade Curricular de Patologia Médica II e atualmente regida pela Professora Dr.^a Leonor Gomes, cujo papel motivador na escolha da área científica para a realização deste trabalho merece particular destaque.

Dirijo também um especial agradecimento à Professora Dr.^a Manuela Carvalheiro e à Dr.^a Margarida Bastos pela orientação prestada.

9. Referências Bibliográficas

1. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(7):1911-30.
2. Zittermann A, Gummert JF. Nonclassical vitamin D action. *Nutrients.* 2010; 2(4):408-25.
3. Shoback D, Sellmeyer D, Bikle D. Metabolic Bone Disease. In: Gardner D, Shoback. *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology* 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2011. p227-284.
4. Bringhurst F, Demay M, Kronenberg. Hormones and Disorders of Mineral Metabolism. In: Melmed S, Polonsky K, Larsen P, Kronenberg H, editors. *Williams Textbook of Endocrinology.* 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p1237-1304.
5. Sai AJ, Walters RW, Fang X, Gallagher JC. Relationship between vitamin D, parathyroid hormone, and bone health. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(3):E436-46.
6. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. *Mayo Clin Proc.* 2010; 85(8):752-7; quiz 757-8.
7. Heaney RP, Horst RL, Cullen DM, Armas LA. Vitamin D3 distribution and status in the body. *J Am Coll Nutr.* 2009; 28(3):252-6.
8. Dawson-Hughes B. Serum 25-hydroxyvitamin D and functional outcomes in the elderly. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88(2):537S-540S.
9. Prentice A, Goldberg GR, Schoenmakers I. Vitamin D across the lifecycle: physiology and biomarkers. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88(2):500S-506S.
10. Plawecki K, Chapman-Novakofski K. Bone health nutrition issues in aging. *Nutrients.* 2010; 2(11):1086-105.
11. Nakatani Y, Tamaki J, Komatsu M, Iki M, Kajita E. Effect of distributing an evidence-based guideline for prevention of osteoporosis on health education programs in municipal health centers: a randomized controlled trial. *J Epidemiol.* 2012; 22(2):103-12.
12. Lorenzo J, Canalis E, Raisz L. Metabolic Bone Disease. In: Melmed S, Polonsky K, Larsen P, Kronenberg H, editors. *Williams Textbook of Endocrinology.* 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2011. p1305-1337.
13. Direcção-Geral da Saúde; Divisão de Prevenção e Controlo da Doença/ Direcção de Serviços da Qualidade Clínica. Orientação técnica sobre suplemento de Cálcio e Vitamina D em pessoas idosas. Circular Normativa. Lisboa; DGS; 2008.
14. Passeri G, Vescovini R, Sansoni P, Galli C, Franceschi C, Passeri M; Italian Multicentric Study on Centenarians. Calcium metabolism and vitamin D in the extreme longevity. *Exp Gerontol.* 2008; 43(2):79-87.

15. Norman AW, Bouillon R. Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future. *Exp Biol Med* (Maywood). 2010; 235(9):1034-45.
16. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 471-478.
17. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008; 87:1080S–1086S.
18. Charzewska J et al. Prophylaxis of vitamin D deficiency - Polish Recommendations 2009. *Endokrynol Pol*. 2010; 61(2):228-32.
19. Associação Portuguesa dos Médicos de Clínica Geral, Sociedade Portuguesa de Doenças Ósseas Metabólicas, Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Sociedade Portuguesa de Ortopedia e Traumatologia. Declaração Portuguesa da Vitamina D. Lisboa; 2009.
20. Santiago T, Rebelo M, Porto J, Silva N, Vieira J, Nascimento Costa JM. Hipovitaminose D em Doentes Internados num Serviço de Medicina Interna. *Acta Med Port*. 2012; 25(2): 68-76.
21. Lucas R et al. Ingestão de Cálcio e Vitamina D numa Amostra Urbana de Mulheres Portuguesas. *Arquivos de Medicina*. 2005; 19(1-2): 7-14.
22. Viñas BR, Barba LR, Ngo J, Gurinovic M, Novakovic R, Cavelaars A, de Groot LC et al. Projected prevalence of inadequate nutrient intakes in Europe. *Ann Nutr Metab*. 2011; 59(2-4):84-95.
23. Schwalfenberg G. Improvement of chronic back pain or failed back surgery with vitamin D repletion: a case series. *J Am Board Fam Med*. 2009; 22(1):69-74.
24. Clarke BL, Khosla S. Physiology of bone loss. *Radiol Clin North Am*. 2010; 48(3):483-95.
25. Annweiler C, Montero-Odasso M, Schott AM, Berrut G, Fantino B, Beauchet O. Fall prevention and vitamin D in the elderly: an overview of the key role of the non-bone effects. *J Neuroeng Rehabil*. 2010; 7:50.
26. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009; 339:b3692.
27. Messinger-Rapport B. What's new in treating older adults? *Cleve Clin J Med*. 2010; 77(11):770-90.
28. Nowson CA. Prevention of fractures in older people with calcium and vitamin D. *Nutrients*. 2010; 2(9):975-84.
29. DeLuca H. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80 (6 Suppl):1689S-1696S 9.
30. Taylor SN, Wagner CL, Hollis BW. Vitamin D supplementation during lactation to support infant and mother. *J Am Coll Nutr*. 2008; 27(6):690-701.

31. Zeeb H, Greinert R. The role of vitamin D in cancer prevention: does UV protection conflict with the need to raise low levels of vitamin D? *Dtsch Arztebl Int.* 2010; 107(37):638-43.
32. Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66(9):1137-42.
33. Heaney RP. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr.* 2004. 80 (6 Suppl):1706S-1709S.
34. Yetley EA. Assessing the vitamin D status of the US population. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88(2):558S-564S.
35. Lips P. et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: na international epidemiological investigation. *J Int Med.* 2006; 260,245-254.
36. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington DC: The National Academies Press. 2011.
37. Pittas AG, Laskowski U, Kos L, Saltzman E. Role of vitamin D in adults requiring nutrition support. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2010; 34(1):70-8.
38. Van der Meer IM, Middelkoop BJ, Boeke AJ, Lips P. Prevalence of vitamin D deficiency among Turkish, Moroccan, Indian and sub-Sahara African populations in Europe and their countries of origin: an overview. *Osteoporos Int.* 2011; 22(4):1009-21.
39. Zhou C, Assem M, Tay JC, Watkins PB, Blumberg B, Schuetz EG, Thummel KE. Steroid and xenobiotic receptor and vitamin D receptor crosstalk mediates CYP24 expression and drug-induced osteomalacia. *J Clin Invest.* 2006; 116:1703-1712.
40. Daly RM. Independent and combined effects of exercise and vitamin D on muscle morphology, function and falls in the elderly. *Nutrients.* 2010; 2(9):1005-17.
41. Petchey WG, Hickman IJ, Duncan E, Prins JB, Hawley CM, Johnson DW et al. The role of 25-hydroxyvitamin D deficiency in promoting insulin resistance and inflammation in patients with chronic kidney disease: a randomised controlled trial. *BMC Nephrol.* 2009; 10:41.
42. Garcia VC, Martini LA. Vitamin D and cardiovascular disease. *Nutrients.* 2010; 2(4):426-37.
43. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. Informação sobre medicamentos. Governo de Portugal. Ministério da Saúde [cited 2013 Feb 15] Available from <http://www.infarmed.pt/infomed/inicio.php>.
44. Grossmann RE, Tangpricha V. Evaluation of vehicle substances on vitamin D bioavailability: a systematic review. *Mol Nutr Food Res.* 2010; 54(8):1055-61.
45. Body JJ, Bergmann P, Boonen S, Devogelaer JP, Gielen E, Goemaere S et al. Extraskelatal benefits and risks of calcium, vitamin D and anti-osteoporosis medications. *Osteoporos Int.* 2012; 23 Suppl 1:S1-23.

46. Bischoff-Ferrari HA, Shao A, Dawson-Hughes B, Hathcock J, Giovannucci E, Willett WC. Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int.* 2010; 21(7):1121-32.
47. DIPART Group. Patient level pooled analysis of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ.* 2010; 340:b5463.
48. Ceglia L. Vitamin D and its role in skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009; 12(6):628-33.
49. Kalyani RR, Stein B, Valiyil R, Manno R, Maynard JW, Crews DC. Vitamin D treatment for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2010; 58(7):1299-310.
50. Artaza JN, Mehrotra R, Norris KC. Vitamin D and the cardiovascular system. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4(9):1515-22.
51. Grundmann M, von Versen-Höynck F. Vitamin D - roles in women's reproductive health? *Reprod Biol Endocrinol.* 2011; 9:146.
52. Shen H, Bielak LF, Ferguson JF, Streeten EA, Yerges-Armstrong LM, Liu J et al. Association of the vitamin D metabolism gene CYP24A1 with coronary artery calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010; 30(12):2648-54.
53. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ.* 2011; 342:d2040
54. Evatt ML, DeLong MR, Khazai N, Rosen A, Triche S, Tangpricha V. Prevalence of vitamin d insufficiency in patients with Parkinson disease and Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2008; 65(10):1348-52.
55. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85:1586-1591.