

SÉRIE ORIENTAÇÕES
E RECOMENDAÇÕES
FEBRASGO

Nº 14 • 2017



A IMPORTÂNCIA DA VITAMINA D NA SAÚDE DA MULHER

A importância da vitamina D na saúde da mulher. - 1a ed. atualizada
- - São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia
e Obstetrícia (FEBRASGO), 2018. (Série Orientações e Recomendações
FEBRASGO, no. 14/Comissão Nacional Especializada em Osteoporose).
vi, 82p.

1. Vitamina D 2. Metabolismo 3. Saúde da mulher 4. Receptores de
calcitriol 5. Conservadores da densidade óssea

ISBN 978-85-94091-01-7

NLM – QU173



Todo o conteúdo desta série está licenciado sob
uma Licença Creative Commons.

Imagem da capa: Milena_Bo/Shutterstock.com



DIRETORIA DA FEBRASGO

2016 / 2019

César Eduardo Fernandes

Presidente

Corintio Mariani Neto

Diretor Administrativo/Financeiro

Marcos Felipe Silva de Sá

Diretor Científico

Juvenal Barreto B. de Andrade

*Diretor de Defesa e Valorização
Profissional*

Alex Bortotto Garcia

Vice-Presidente

Região Centro-Oeste

Flavio Lucio Pontes Ibiapina

Vice-Presidente

Região Nordeste

Hilka Flávia Barra do E. Santo

Vice-Presidente

Região Norte

Aginaldo Lopes da Silva Filho

Vice-Presidente

Região Sudeste

Maria Celeste Osório Wender

Vice-Presidente

Região Sul



COMISSÃO NACIONAL ESPECIALIZADA EM OSTEOPOROSE

Presidente

Adriana Orcesi Pedro

Vice-Presidente

Ben-Hur Albergaria

Secretário

Jorge Nahas Neto

Membros

Bruno Muzzi Camargos
Carla Maria de Martini Vanin
Lucia Helena de Azevedo
Marcelo Luis Steiner
Ricardo Vasconcellos Bruno

Como citar esta série:

A importância da vitamina D na saúde da mulher. São Paulo: Federação das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; 2017. 82p. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO; no. 14/ Comissão Nacional Especializada em Osteoporose).

SÉRIE ORIENTAÇÕES E RECOMENDAÇÕES FEBRASGO

A IMPORTÂNCIA DA VITAMINA D NA SAÚDE DA MULHER

Apresentação

A vitamina D tem um papel fundamental, de há muito reconhecido, na regulação da homeostase de cálcio e do fósforo. Entretanto, cada vez mais, novas evidências mostram que o seu papel é importante não apenas para o metabolismo normal dos ossos, mas também para a adequada função de outros tecidos e sistemas. De grande interesse é o papel que a vitamina D pode desempenhar na redução do risco de muitas doenças crônicas, incluindo as doenças oncológicas, as doenças autoimunes, as doenças infecciosas e as doenças cardiovasculares.

De outra parte, a vitamina D em quantidades inadequadas, determinada por níveis baixos de 25 (OH) D, tem se mostrado muito prevalente em praticamente todas as regiões do mundo apesar da alta disponibilidade de luz solar em algumas latitudes. É o que os estudos têm mostrado em relação ao nosso país. Existe, com base em população de mulheres acima dos 60 anos de idade, uma porcentagem elevada de indivíduos com insuficiência de vitamina D no Brasil, mesmo em cidades próximas ao equador, e essa porcentagem aumenta progressivamente com mais latitudes do sul. Temos em nosso país, uma incidência de insuficiência de vitamina D em torno de 20%, podendo aumentar em função da latitude, atingindo cerca de 25% na cidade de Porto Alegre, situada mais ao sul do país.

Também entre nós, a população adulta e mesmo os adolescentes saudáveis mostram elevada incidência de insuficiência de vitamina D. Entre os adolescentes, estudos apontam que as cifras de acometidos podem superar 60% deste estrato etário. As gestantes, por seu turno, constituem um capítulo à parte com vistas à hipovitaminose D. Alguns estudos têm mostrado correlações, que em sua maioria ainda carecem de confirmações mais robustas, da associação de deficiência de vitamina D na gestação com um maior risco de abortamento habitual, pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, parto prematuro, depressão pós-parto, ossificação fetal prejudicada, crescimento fetal restrito, hipocalcemia neonatal e diabetes gestacional.

Pelas razões consideradas e pela relevância do tema, a Febrasgo consciente da importância de uma participação ativa do ginecologista e obstetra no manejo da hipovitaminose D, vem através de sua Comissão Nacional Especializada em Osteoporose, oferecer através de sua Série de Orientações e Recomendações, uma publicação específica sobre o assunto. A presente edição, *“A importância da vitamina D na saúde da mulher”*, aborda através de capítulos escritos por eminentes especialistas brasileiros, os vários aspectos desta questão, incluindo as fontes e o metabolismo da vitamina D, a prevalência de sua deficiência, seus efeitos sobre

o metabolismo ósseo e o risco de fraturas osteoporóticas, seu papel na gestação e os seus efeitos sobre o sistema cardiovascular, a oncogênese, o risco de câncer, as doenças autoimunes, as infecções, a osteoartrite e o diabetes mellitus. Por fim considera também os critérios diagnósticos para hipovitaminose D e as suas formas de tratamento.

Ao final, nos cumpre manifestar o nosso mais profundo agradecimento pelo excelente trabalho realizado por todos os autores que participaram da elaboração de fascículo da nossa Série de Orientações e Recomendações, com a certeza de que, com esta publicação, uma vez mais, a Febrasgo cumpre com o seu papel de oferecer informações qualificadas que em muito contribuem para uma melhor assistência das pacientes atendidas pelos ginecologistas e obstetras brasileiros.



Prof. Dr. Marcos Felipe Silva de Sá
Diretor Científico



Prof. Dr. César Eduardo Fernandes
Presidente

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1

FONTES E METABOLISMO DE VITAMINA D

MARCELO LUIS STEINER, LUCIANO DE MELO POMPEI, CÉSAR EDUARDO FERNANDES..... 1

CAPÍTULO 2

PREVALÊNCIA DA DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D

LUIZ FRANCISCO CINTRA BACCARO..... 10

CAPÍTULO 3

AÇÕES DA VITAMINA D NO METABOLISMO ÓSSEO E NO RISCO DE FRATURA

BEN-HUR ALBERGARIA 19

CAPÍTULO 4

PAPEL DA VITAMINA D NA GESTAÇÃO

CORINTIO MARIANI NETO..... 28

CAPÍTULO 5

PAPEL DA VITAMINA D SOBRE O SISTEMA CARDIOVASCULAR

FRANCISCO ANTONIO HELFENSTEIN FONSECA..... 38

CAPÍTULO 6

PAPEL DA VITAMINA D NA ONCOGÊNESE E SOBRE O RISCO DE CâNCER

JESUS PAULA CARVALHO 44

CAPÍTULO 7

VITAMINA D EM DOENÇAS REUMATOLÓGICAS

DIOGO DOMICIANO, CHARLES HELDAN DE MOURA CASTRO 57

CAPÍTULO 8

DIAGNÓSTICO DA HIPOVITAMINOSE D

MARIA CELESTE OSORIO WENDER..... 67

CAPÍTULO 9

TRATAMENTO DA HIPOVITAMINOSE D

LUCIANO DE MELO POMPEI, MARCELO LUIS STEINER, CÉSAR EDUARDO FERNANDES..... 74

CAPÍTULO 1

FONTES E METABOLISMO DE VITAMINA D

Marcelo Luis Steiner¹

Luciano de Melo Pompei¹

César Eduardo Fernandes¹

¹Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil.

Como citar:

Steiner ML, Pompei LM, Fernandes CE. Fontes e metabolismo de vitamina D. In: A importância da vitamina D na saúde da mulher. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria; 2017. Cap. 1, p.1-9. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO; no.14/Comissão Nacional Especializada em Osteoporose).

RESUMO

O conhecimento científico que visa demonstrar a importância da vitamina D em diferentes processos biológicos cresceu, sobremaneira, nas últimas décadas. Estudos experimentais e clínicos ressaltam o seu envolvimento em eventos fisiológicos do sistema musculoesquelético, cardiovascular, endócrino e imunológico. A alteração dos seus níveis séricos desencadeia um desequilíbrio na homeostasia desses sistemas e propicia a ocorrência de doenças.⁽¹⁾ A suplementação terapêutica para correção e manutenção dos níveis séricos de pessoas com hipovitaminose D revela-se uma atitude racional e benéfica para a saúde desses indivíduos. Conhecer as fontes dessa vitamina na natureza e como acontece seu metabolismo no organismo humano é fundamental para compreensão do processo biológico definidor da hipovitaminose D e, também, do racional utilizado no seu tratamento.

Descritores

Vitamina D; Deficiência de vitamina D; Hidroxilação

Highlights

- Obtenção de vitamina D ocorre por fonte alimentar ou produção endógena na pele.

- A biodisponibilidade cutânea de 7-DHC, intensidade de luz UVB e pigmentação cutânea afetam a taxa de formação de vitamina D.
- A vitamina D produzida na pele precisa passar por duas reações de hidroxilação para formar o calcitriol, seu metabólito ativo.
- O conhecimento do metabolismo da vitamina D é importante para o correto diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D.

FONTES E PRODUÇÃO DE VITAMINA D

A obtenção de vitamina D pode ser endógena mediante a conversão do 7 de-hidro-colesterol (7-DHC) na pele, ou exógena pela ingestão de alimentos com alta concentração dessa vitamina.⁽¹⁾

A produção endógena acontece por um processo não enzimático de duas etapas, pelo qual o 7-DHC se transforma em coledalciferol D3 (vitamina D3). A primeira etapa consiste na quebra do anel B da molécula do 7-DHC pela radiação ultravioleta solar (espectro 280-320 UVB), formando o pré-coledalciferol D3. Este, por um fenômeno termossensível não catalítico, sofre isomerização para o coledalciferol D3. Após sua formação, esta molécula é liberada através da membrana plasmática e entra na circulação sistêmica ligada à proteína transportadora de vitamina D (DBP).^(2,3)

A taxa de formação da vitamina D3 no tecido cutâneo possui relação direta com o tempo e a intensidade da luz UVB, com a pigmentação cutânea e biodisponibilidade do 7-DHC na pele.⁽²⁻⁴⁾

A intensidade de luz UVB incidente na pele é influenciada por diversos fatores. Latitudes mais distantes da linha do equador e estações climáticas como inverno e outono contribuem para diminuir a exposição e determinam menor produção de vitamina D3. Indivíduos residentes em latitude como a da cidade de Roma, na Itália, por exemplo, não produzem essa vitamina durante os meses de novembro a fevereiro. Já nas localizações mais ao norte, como a cidade de Berlim, na Alemanha, esse período é ainda maior, ocorrendo de outubro a abril.⁽⁵⁾

Além disso, a luz UVB pode ser absorvida, dispersada ou refletida por diversas substâncias presentes na atmosfera terrestre, incluindo oxigênio, nitrogênio, aerossóis e partículas de poluição. Partículas de carbono provenientes da combustão de

combustíveis fósseis ou da biomassa, por exemplo, diminuem em 5% a área de radiação em perímetros urbanos.⁽⁶⁾

A utilização de protetores solares e vestimentas, também, são fatores limitadores da exposição à luz solar e produção de vitamina D3. Holick MF e cols. consideram que o uso correto de um bloqueador solar com fator 30 de proteção diminui a produção em torno de 95 a 99%.⁽⁷⁾

No Brasil, apesar do clima tropical, com pouca variação sazonal e luz solar suficiente, a deficiência de vitamina D é prevalente. Estudos encontraram concentrações inadequadas em 42% da população idosa residente na cidade de São Paulo.^(8,9) Já em adolescentes e adultos jovens a prevalência foi de 60% e 50%, respectivamente.^(10,11)

A quantidade de melanina presente na pele tem relação inversa com a produção de vitamina D3. Este polímero opaco produzido pelos melanócitos absorve a radiação ultravioleta e compete com o 7-DHC pela luz UVB.⁽¹²⁾ Indivíduos com maior concentração de melanina necessitam de maior tempo de exposição à luz UVB para gerar a mesma quantidade de vitamina D3. Mulheres afro-americanas têm 20 vezes mais chance de apresentarem níveis de 25 hidroxicolecalciferol-vitamina D3 [25(OH)D3] inferiores a 25nmol/l quando comparadas com as caucasianas.⁽¹³⁾

Níveis diminuídos de 7-DHC limitam a síntese biológica de vitamina D3. Há um declínio da sua concentração relacionado à idade; sendo que indivíduos com idade superior a 75 anos assinalam uma redução de 65% na sua concentração quando comparados àqueles com idade inferior a 30 anos.⁽¹⁴⁾

Alimentos contendo uma concentração natural importante de vitamina D3 são importantes fontes de vitamina D. Nesse sentido, pode-se citar óleo de fígado de bacalhau e peixes gordurosos – como salmão selvagem, arenque, cavala –, entre outros apontados na tabela 1. Porém tais alimentos são escassos e pouco presentes em dietas diárias. Estudos revelam que apenas 10 a 20% da vitamina D necessária para a função adequada no organismo provêm da dieta.⁽¹⁵⁾

Há o entendimento que alimentos animais podem fornecer vitamina D na forma de 25(OH)D3, que demonstra ser cinco vezes mais potente que o colecalciferol em aumentar a concentração sanguínea de 25(OH)D3. Estudo encontrou que, levar em consideração a quantidade de 25(OH)D3 contida na carne bovina, suína, de frango e peru e de ovos pode aumentar o nível estimado de vitamina D prove-

niente da dieta em 2 a 18 vezes, dependendo da comida.⁽¹⁶⁾ Tal fato pode ser um motivo de confusão na estimativa de consumo de vitamina D da população.

Tabela 1. Alimentos fontes de vitamina D⁽¹⁷⁾

FONTES	UI (POR PORÇÃO)	VD %
1 colher (sopa) de fígado de bacalhau	1360	340
85 gramas de peixe-espada cozido	566	142
85 gramas de salmão cozido	447	112
85 gramas de atum enlatado	154	39
1 copo de suco de laranja fortificado* com vit. D	137	34
1 copo de leite fortificado* com vit. D	115-124	29-31
150 gramas de iogurte fortificado com 20% VD de vit. D	80	20
1 colher (sopa) de margarina fortificada	60	15
2 sardinhas (enlatadas) no óleo	46	12
85 gramas de bife de fígado	42	11
1 ovo	41	10
1 copo de cereal fortificado com 10% VD de VitD	40	10
28 gramas de queijo suíço	6	2

UI - unidades internacionais; VD - valores diários. Valores de referência do U.S. Food and Drug Administration que ajudam auxiliar o consumidor a comparar a quantidade de nutrientes entre os produtos contidos em uma dieta diária comum. O valor diário da vitamina D foi estabelecido em 400 UI para adultos e crianças com idade maior que 4 anos.⁽¹⁶⁾ Alimentos com mais de 20% de VD são considerados ricos para o determinado alimento. *dependente da informação nutricional de cada produto, já que a quantidade de vitamina D pode variar.

Conforme supramencionado, observa-se que a produção da vitamina D possui eventos biológicos específicos e a obtenção de níveis séricos adequados exige a realização de hábitos específicos. Tais atitudes mostram-se distantes da realidade cotidiana de uma grande parcela da população e justificam o aumento da prevalência da hipovitaminose D.⁽¹⁸⁾

BIODISPONIBILIDADE E METABOLISMO DA VITAMINA D

A biodisponibilidade da vitamina D3, tanto aquela sintetizada na pele como a consumida por via oral, depende da absorção intestinal, do armazenamento no tecido gorduroso ou da velocidade de seu metabolismo. Níveis séricos de vitamina D3 alcançam seu pico entre 24 a 48 horas após exposição solar e, depois, apresentam declínio exponencial com meia-vida sérica entre 36 a 78 horas.^(19,20)

A absorção intestinal da vitamina D3 ocorre, principalmente, no intestino delgado, sendo influenciada por secreções gástrica, pancreática e biliar, formação da micela, difusão pela barreira aquosa, taxa de entrada pela membrana “borda de escova” e excreção pela célula intestinal.⁽²¹⁾ Doenças relacionadas à má absorção

intestinal associam-se com a menor absorção da vitamina D. Pacientes com doença celíaca, obstrução biliar e pancreatite crônica revelam queda na absorção para 50%, inferior a 28% e inferior a 18% da dose oral respectivamente.⁽²²⁾

A vitamina D3, sendo uma molécula lipossolúvel, pode ser englobada por adipócitos e armazenada na gordura subcutânea ou visceral. A distribuição no tecido adiposo prolonga sua meia-vida para aproximadamente dois meses, sendo uma fonte fisiológica quando a produção diminui.^(19,22,23) Todavia estudos demonstram que a quantidade de tecido adiposo é inversamente proporcional à concentração sérica de vitamina D. Indivíduos obesos desenvolvem mais hipovitaminose D devido ao sequestro pelo tecido adiposo e à menor biodisponibilidade dessa vitamina.⁽²⁴⁾

A metabolização da vitamina D3 sérica segue 3 etapas principais, a 25-hidroilação, 1alfa-hidroilação e a 24-hidroilação, todas realizadas por oxidase de função mista do citocromo P450 (CYP). A primeira etapa ocorre predominantemente no fígado e a vitamina D3 é hidroxilada em 25 hidroxivitamina D3 [25(OH)D3], após ação da enzima 25-hidroxilase (CYP27A1). Essa forma de vitamina D3 possui grande afinidade pela DBP e, por ser a principal forma encontrada na circulação sanguínea, costuma ser dosada para estimar o nível corpóreo total.⁽¹⁾

A segunda etapa de metabolização ocorre nos rins, pela ação da 1 alfa-hidroxilase (CYP27B1), formando a 1,25 di-hidroxivitamina D3 [1,25(OH)D3]. Este é o metabólito ativo e desempenha as principais funções biológicas no organismo. Quando sua concentração sérica encontra-se em níveis suficientes, dá-se a terceira etapa da metabolização, que consiste na hidroxilação, no tecido renal, da 25(OH) D3 em 24,25 di-hidroxivitamina D3 [24,25(OH)D3] pela 24-hidroxilase (CYP24). A principal função fisiológica dessa última etapa é limitar a ocorrência da 1,25(OH)D3 em níveis tóxicos ao organismo, já que o metabólito resultante é biologicamente inativo.⁽¹⁾

A taxa de metabolização e a concentração da 25(OH)D3, após exposição solar ou ingestão oral, são dependentes da atividade hepática da 25-hidroxilase. Doenças relacionadas com a insuficiência do tecido hepático diminuem a capacidade dessa enzima e determinam deficiência de 25(OH)D3.⁽²⁵⁾ Estudo realizado com indivíduos saudáveis e portadores de cirrose hepática demonstrou deficiência de vitamina D em 86,3% dos cirróticos, enquanto no grupo controle a prevalência foi de 49%. Além disso, por meio de um sistema de *feedback* negativo, a própria 25(OH)D3 inibe a atividade da 25-hidroxilase, auxiliando a manutenção do seu nível na janela fisiológica entre 30 – 90 ng/ml.⁽²⁶⁾

A atividade da enzima 1alfa-hidroxilase é regulada por três hormônios: hormônio paratireoideano (PTH), fator de crescimento fibroblástico 23 (FGF23) e pela 1,25(OH)D3. Enquanto o PTH estimula, os outros inibem a ação desta enzima. O estado de hipercalcemia determina diminuição, por mecanismo de *feedback* negativo, do PTH e, por consequência, da 1 alfa-hidroxilase. O aumento nas concentrações de fósforo também tem ação supressora, mas por *feedback* positivo no FGF23.⁽¹⁾

A produção da 1,25(OH)D3 ocorre nos túbulos proximais dos rins, sendo influenciada por doenças que afetam a função ou a estrutura renal. Na insuficiência renal crônica, o declínio da taxa de filtração glomerular associa-se à diminuição dos níveis da 1,25(OH)D3, sendo indetectável nos casos insuficiência renal terminal.⁽²⁷⁾

De acordo com todas as etapas e os processos biológicos supradescritos, observa-se o grau de complexidade e a quantidade de variáveis necessárias para a vitamina D alcançar seu potencial de ação celular e desempenhar sua função fisiológica. Qualquer disfunção ocorrida, desde a síntese cutânea ou absorção intestinal até a ação da 1,25(OH)D3 no receptor celular, pode ser comprometedora.

CONCLUSÃO

As fontes exógenas animais e vegetais de vitamina D são escassas e pouco presentes na dieta. A produção endógena cutânea depende de hábitos e condições específicas. O seu metabolismo é influenciado pela taxa de absorção intestinal, pelo armazenamento no tecido gorduroso e pela capacidade de metabolização enzimática no fígado e nos rins. Todos estes fatores caracterizam o complexo mecanismo fisiológico do hormônio vitamina D. Entretanto seu conhecimento é necessário para diagnóstico e tratamento corretos.

REFERÊNCIAS

1. Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol.* 2014; 21(3):319-29.
2. Holick MF, MacLaughlin JA, Clark MB, Holick SA, Potts JT, Jr., Anderson RR, et al. Photosynthesis of previtamin D3 in human skin and the physiologic consequences. *Science.* 1980; 210(4466):203-5.

3. Webb AR, DeCosta BR, Holick MF. Sunlight regulates the cutaneous production of vitamin D3 by causing its photodegradation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989; 68(5):882-7.
4. Houghton LA, Vieth R. The case against ergocalciferol (vitamin D2) as a vitamin supplement. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84(4):694-7.
5. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 67(2):373-8.
6. Highwood EJ, Kinnersley RP. When smoke gets in our eyes: the multiple impacts of atmospheric black carbon on climate, air quality and health. *Environ Int.* 2006; 32(4):560-6.
7. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, Vitamin D, solar ultraviolet. *Lancet.* 1989; (8671):1104-5
8. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araújo LM, Vieira JG, Kunii I, et al. Influence of ultraviolet radiation on the production of 25 hydroxyvitamin D in the elderly population in the city of São Paulo (23 degrees 34'S), Brazil. *Osteoporos Int.* 2005; 16(12):1649-54
9. Genaro PS, Pereira GAP, Pinheiro MM, Szejnfeld VL, Martini LA. Relationship between nutrient intake and vitamin D status in osteoporotic women. *Int J Vitam Nutr Res.* 2007; 77(06):376-81
10. Peters BSE, dos Santos LC, Fisberg M, Wood RJ, Martini LA. Prevalence of vitamin D insufficiency in Brazilian adolescents. *Ann Nutr Metab.* 2009; 54(01):15-21
11. Maeda SS, Kunii IS, Hayashi L, Lazaretti-Castro M. The effect of sun exposure on 25-hydroxyvitamin D concentrations in young healthy subjects living in the city of São Paulo, Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2007; 40(12):1653-9
12. Bens G. Sunscreens. *Adv Exp Med Biol.* 2008; 624:137-61.
13. Nesby-O'Dell S, Scanlon KS, Cogswell ME, Gillespie C, Hollis BW, Looker AC, et al. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Am J Clin Nutr.* 2002; 76(1):187-92.

- 14.** MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest.* 1985;76(4):1536-8.
- 15.** Holick MF. Vitamin D: evolutionary, physiological and health perspectives. *Curr Drug Targets.* 2011;12(1):4-11.
- 16.** Taylor CL, Patterson KY, Roseland JM, Wise SA, Merkel JM, Pehrsson PR, Yetley EA. Including food 25-hydroxyvitamin D in intake estimates may reduce the discrepancy between dietary and serum measures of vitamin D status. *J Nutr.* 2014;144(5):654-9.
- 17.** U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service. USDA National Nutrient Database for Standard Reference, Release 24. Nutrient Data Laboratory. Washington (DC): USDA; 2011. [cited 2017 Sept 12]. Available from: <http://www.ars.usda.gov/ba/bhnrc/ndl>.
- 18.** Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. IOF Committee of Scientific Advisors (CSA) Nutrition Working Group. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int.* 2009;20(11):1807-20.
- 19.** Adams JS, Clemens TL, Parrish JA, Holick MF. Vitamin-D synthesis and metabolism after ultraviolet irradiation of normal and vitamin-D-deficient subjects. *N Engl J Med.* 1982; 306(12):722-5.
- 20.** Thompson GR, Lewis B, Booth CC. Absorption of vitamin D3-3H in control subjects and patients with intestinal malabsorption. *J Clin Invest.* 1966; 45(1):94-102.
- 21.** Lo CW, Paris PW, Clemens TL, Nolan J, Holick MF. Vitamin D absorption in healthy subjects and in patients with intestinal malabsorption syndromes. *Am J Clin Nutr.* 1985; 42(4):644-9.
- 22.** Thompson GR, Lewis B, Booth CC. Absorption of vitamin D3-3H in control subjects and patients with intestinal malabsorption. *J Clin Invest.* 1966;45(1):94-102.
- 23.** Blum M, Dolnikowski G, Seyoum E, Harris SS, Booth SL, Peterson J, et al. Vitamin D(3) in fat tissue. *Endocrine.* 2008; 33(1):90-4.

- 24.** Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Vitamin D status. Clin Nutr.* 2000; 72(3):690-3.
- 25.** Fisher L, Fisher A. Vitamin D and parathyroid hormone in outpatients with noncholestatic chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5(4):513-20.
- 26.** Zhu J, DeLuca HF. Vitamin D 25-hydroxylase — four decades of searching, are we there yet? *Arch. Biochem. Biophys.* 2012; 523(1):30-6.
- 27.** K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42(4 Suppl 3):S1-201.

CAPÍTULO 2

PREVALÊNCIA DA DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D

Luiz Francisco Cintra Baccaro¹

¹Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

Como citar:

Baccaro LF. Prevalência da deficiência de vitamina D. In: A importância da vitamina D na saúde da mulher. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria; 2017. Cap. 2, p.10-8. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO; no.14/Comissão Nacional Especializada em Osteoporose)

RESUMO

A vitamina D apresenta diversas ações biológicas, entre elas, a regulação da absorção intestinal do cálcio e fósforo. Sua deficiência pode causar consequências deletérias ao metabolismo ósseo, com aumento do risco de fraturas por fragilidade, raquitismo e osteomalácia. Alimentos ricos em vitamina D são escassos e a sua principal fonte é a produção endógena decorrente da exposição cutânea à luz solar. Devido a mudanças no estilo de vida, que levam à menor exposição ao sol, a deficiência de vitamina D é um problema em diversos países, com prevalência variando de 2 a 90%, dependendo do ponto de corte e da população estudada. Aproximadamente, um terço da população mundial apresenta níveis de 25(OH)D menores do que 20 ng/ml, que, possivelmente, não são os ideais para manter uma boa saúde óssea.

Descritores

Vitamina D; Prevalência

A vitamina D é um hormônio pró-esteróide que desempenha papel essencial no metabolismo do cálcio e fósforo.⁽¹⁾ Ocorre na natureza em duas formas, a vitamina D2 (ergocalciferol), encontrada naturalmente em cogumelos expostos ao sol, e a vitamina D3 (colecalciferol), encontrada em peixes oleosos como o salmão selvagem ou sintetizada na pele após exposição à luz solar.⁽²⁾ Tanto a vitamina D2 quanto a vitamina D3, obtidas a partir da dieta ou da conversão cutânea, são convertidas a 25(OH)D no fígado, pela enzima 25-hidroxilase. Posteriormente, a 25(OH)D é con-

vertida a 1,25(OH)₂D nos rins mediante a ação da enzima 25(OH)D-1-Oase. É a 1,25(OH)₂D que interage com os receptores de vitamina D nos rins, no intestino delgado e em outros locais do corpo.⁽³⁾ A absorção do cálcio e fósforo é muito dependente da vitamina D. Estima-se que, sem ela, apenas, 10-15% do cálcio e 60% do fósforo ingeridos pela dieta seriam absorvidos no trato gastrointestinal.⁽⁴⁾ Além disso, a vitamina D apresenta diversas outras ações, como o estímulo à diferenciação celular, estímulo à produção de insulina e inibição da produção de renina.⁽²⁾

A baixa absorção intestinal de cálcio e fósforo decorrente da deficiência de vitamina D causa consequências deletérias ao metabolismo ósseo. Os níveis séricos reduzidos de cálcio induzem aumento na secreção de paratormônio (PTH), que, por sua vez, leva à mobilização do cálcio ósseo a partir da ativação dos osteoclastos e a um aumento na excreção renal de fósforo.⁽⁵⁾ O desequilíbrio entre a reabsorção e a formação óssea resultante do hiperparatireoidismo secundário predispõe à osteopenia e à osteoporose, com maior risco de fraturas por fragilidade.⁽⁴⁾ Além da diminuição da densidade mineral óssea, os baixos níveis séricos de fósforo podem levar a um complexo cálcio-fósforo inadequado, com alteração da mineralização, assim, causando o raquitismo em crianças e a osteomalácia em adultos.⁽⁶⁾ A fraqueza muscular decorrente da deficiência de vitamina D é um fator não diretamente relacionado ao metabolismo ósseo, mas que contribui para o aumento no risco de fraturas por fragilidade, pois causa desequilíbrio e aumento no número de quedas, principalmente, na população idosa.⁽⁷⁾

Alimentos ricos em vitamina D são escassos, resumindo-se a alguns produtos fortificados artificialmente e a alguns itens de difícil aquisição, tais como peixes oleosos.⁽⁴⁾ A maior fonte para os seres humanos é a produção endógena decorrente da exposição cutânea à luz solar, portanto, indivíduos com baixa exposição aos raios solares são mais sujeitos a apresentar deficiência de vitamina D.⁽⁸⁾ Ademais, pessoas com pele mais escura necessitam de maior tempo de exposição solar para produzir as mesmas quantidades de vitamina D que pessoas com tom de pele mais claro⁽⁹⁾, além disso, o uso de protetores solares visando à diminuição da incidência de câncer de pele pode reduzir em mais de 95% a síntese cutânea de vitamina D.⁽¹⁰⁾ Outras condições clínicas podem estar associadas à deficiência de vitamina D, tais como obesidade, baixa absorção gastrointestinal de gorduras, cirurgia bariátrica, síndrome nefrótica, uso de anticonvulsivantes, uso de terapia antirretroviral, alguns linfomas e hiperparatireoidismo primário.^(2,11,12)

Para avaliar as reservas individuais de vitamina D, preconiza-se a dosagem da 25(OH)D, que tem meia-vida de 2 a 3 semanas.⁽¹³⁾ A 1,25(OH)₂D é o metabólito

ativo, porém não é indicada para essa avaliação, pois apresenta meia-vida mais curta (4 horas), circula em concentrações mil vezes menores que a 25(OH)D e não representa o *status* individual de vitamina D.⁽⁴⁾ Entre os diversos métodos para dosar a 25(OH)D, a cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) e a espectrometria de massa (LC-MS) são consideradas o padrão-ouro de avaliação.⁽¹⁴⁾ Os resultados são expressos em ng/mL ou nmol/L. Para converter ng/mL em nmol/L, deve-se multiplicar o valor expresso em ng/mL por 2,5.⁽¹⁴⁾

Para se conhecer a prevalência de uma condição em determinada população, primeiro, é preciso determinar um “ponto de corte”, abaixo ou acima do qual um indivíduo é considerado portador de tal condição. Apesar da reconhecida importância da vitamina D e dos inúmeros estudos publicados sobre o tema, ainda, não há um consenso, entre as diversas sociedades médicas, sobre o valor de 25(OH)D abaixo do qual um indivíduo é considerado portador de deficiência de vitamina D.^(15,16) Em 2011, o Instituto de Medicina Americano (IOM) sugeriu que, aproximadamente, 97,5% da população de todas as faixas etárias teriam suas necessidades de vitamina D satisfeitas com valores de 25(OH)D maiores que 20 ng/ml.⁽¹⁷⁾ Esse valor serviu de referência para que diversas outras sociedades publicassem recomendações pertinentes à deficiência de vitamina D.^(4,14,18) Entretanto, segundo publicações do próprio IOM, nem todas as pessoas com valores de 25(OH)D menores que 20 ng/ml podem ser consideradas portadoras de “deficiência” de vitamina D, pois 50% das pessoas com 25(OH)D igual a 16 ng/ml teriam suas necessidades de vitamina D completamente supridas.⁽¹⁹⁾ Para o IOM, níveis menores do que 12 ng/ml seriam mais adequados para definir um indivíduo como portador de deficiência.^(17,19)

Também em 2011, a “Endocrine Society” publicou seu guia clínico para avaliação, tratamento e prevenção da deficiência de vitamina D.⁽⁴⁾ Segundo essa sociedade, todos os indivíduos com valores de 25(OH)D menores que 20 ng/ml são considerados portadores de deficiência de vitamina D. Além disso, a “Endocrine Society” considera que níveis de 25(OH)D > 30 ng/ml são mais adequados ao indivíduo, pois, com isso, 30-40% do cálcio e 80% do fósforo da dieta são absorvidos no trato gastrointestinal. Portanto, níveis de 25(OH)D entre 21 e 29 ng/ml são classificados como “insuficiência” de vitamina D.⁽⁴⁾ No Brasil, em 2014, a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) publicou suas recomendações quanto ao diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. Segundo a SBEM, valores de 25(OH)D inferiores a 20 ng/ml, também, são classificados como “deficiência”, valores entre 21-29 ng/ml são classificados como “insuficiência” e valores entre 30 e 100 ng/ml são considerados como “suficiência” de vitamina D.⁽¹⁴⁾ Recentemente, foram

publicadas as “Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa”, e, nessa publicação, os autores corroboram os valores adotados pela “Endocrine Society” e pela SBEM.⁽¹⁸⁾

Devido à falta de consenso sobre o que é considerado deficiência de vitamina D, estudos anteriores relatam valores muito variáveis de prevalência dessa condição em todo o mundo, que vão de 2 a 90%, dependendo do ponto de corte e da população estudada.⁽²⁰⁾ Uma revisão sistemática da literatura publicada em 2014 identificou 195 estudos conduzidos em 44 países, envolvendo mais de 168.000 participantes. A proporção geral entre homens e mulheres nos estudos revisados foi de 33,3 e 66,7% respectivamente, e a média etária dos participantes foi de 51,7 anos. A maioria dos estudos foi conduzida na Europa (45,1%), seguida por Ásia/Pacífico (23,8%) e América do Norte (19,7%). Nesses estudos, a média dos níveis populacionais de 25(OH)D variou substancialmente, desde um mínimo de 1,96 ng/ml a um máximo de 54,48 ng/ml, sendo que, em 88,1% dos estudos, a média foi menor do que 30 ng/ml, em 37,3% a média foi menor do que 20 ng/ml e em 6,7% a média de 25(OH)D foi menor do que 10 ng/ml.⁽²⁰⁾ Ao comparar as regiões dos estudos identificados, os autores observaram que mulheres apresentavam valores mais baixos de 25(OH)D, especialmente: África/Oriente Médio e Ásia/Pacífico – devido a uma possível influência cultural do uso de vestimentas que impedem a conversão cutânea da vitamina D. Os valores mais altos de 25(OH)D foram observados na América do Norte, possivelmente, em razão da política de fortificação de alguns alimentos com vitamina D, como leite, sucos e cereais.⁽²⁰⁾ Entretanto, especificamente nos Estados Unidos, a deficiência de vitamina D também é preocupante. Em uma comunidade de idosos em Baltimore, 54% dos indivíduos tinham 25(OH)D menor que 10 ng/ml.⁽²¹⁾ Outro estudo com meninas brancas pré-adolescentes, no Maine, identificou 48% com 25(OH)D menor do que 20 ng/ml.⁽²²⁾ Dados de um estudo populacional sobre *status* nutricional de 2001-2006 mostraram que aproximadamente 33% da população norte-americana tinham 25(OH)D menor do que 20 ng/ml.⁽²³⁾

O Brasil é um país de dimensões continentais, com latitudes equatoriais na região Norte e temperadas na região Sul, o que leva a alto grau de variabilidade de incidência de luz solar. Este fato contribui para grande variação nos níveis de vitamina D, como foi demonstrado por Arantes et al., em 2013.⁽²⁴⁾ Nesse estudo, os autores incluíram 1.933 mulheres na pós-menopausa vivendo em seis grandes cidades brasileiras com uma variação de 25 graus de latitude entre a cidade mais ao norte (Recife) e a cidade mais ao sul (Porto Alegre). Na amostra geral, 17% das mulheres tinham valores de 25(OH)D menores do que 20 ng/ml e 68,3% tinham valores de

25(OH)D menores do que 30 ng/ml. Mulheres vivendo nas cidades mais ao norte, como Recife e Salvador, apresentaram valores significativamente mais altos de 25(OH)D do que as mulheres vivendo em cidades mais ao sul, como Rio de Janeiro, São Paulo, Curitiba e Porto Alegre. Em média, houve decréscimo de 0,28 ng/ml de 25(OH)D para cada grau de latitude mais ao sul.⁽²⁴⁾ Outras publicações nacionais analisaram diversas populações quanto ao *status* de vitamina D. A tabela 1, adaptada da publicação de Maeda et al., exemplifica os principais resultados desses estudos. Aparentemente, no Brasil, menores concentrações séricas de vitamina D são encontradas entre idosos, pessoas institucionalizadas, que não praticam exercícios ao ar livre, que não recebem suplementação oral de vitamina D, e residentes em cidades com latitudes mais altas (ao sul e sudeste do país).⁽¹⁴⁾

Tabela 1. Deficiência de vitamina D no Brasil*

AUTOR	N	MÉDIA ETÁRIA (ANOS)	LOCAL	VALOR DE CORTE 25(OH)D (NG/ML) – PREVALÊNCIA (%)
Lips 2006 ⁽²⁵⁾	151	67	Vitória/ES	<20 - (15) <30 - (42)
Maeda 2007 ⁽⁸⁾	121	24	São Paulo/SP	<28,8 - (50) <40 - (75)
Silva 2008 ⁽²⁶⁾	180	58	Belo Horizonte/MG	<14 - (0,8) <32 - (42)
Peters 2008 ⁽²⁷⁾	136	18	Indaiatuba/SP	≤10 - (0) ≤30 - (62)
Russo 2009 ⁽²⁸⁾	251	67	Rio de Janeiro/RJ	<10 - (2) <20 - (27) <30 - (67) <40 - (92)
Maeda 2010 ⁽²⁹⁾	99	67	São Paulo/SP	<10 - (3) <20 - (19)
Unger 2010 ⁽³⁰⁾	603	47	São Paulo/SP	<30 - (77)
Bandeira 2010 ⁽³¹⁾	93	65	Recife/PE	<20 - (24)
Neves 2012 ⁽³²⁾	91	69	João Pessoa/PB	<20 - (4) <30 - (33)
Santos 2013 ⁽³³⁾	234	13	Curitiba/PR	<20 - (63,7) <30 - (90,6)
Oliveira 2013 ⁽³⁴⁾	160	16	Juiz de Fora/MG	≤10 - (1,3) ≤30 - (70,6)
Maeda 2013 ⁽³⁵⁾	591	**	São Paulo/SP	<10 - (19) <20 - (47) <30 - (73)
Arantes 2013 ⁽²⁴⁾	1933	67	Recife/PE; Salvador/BA; Rio de Janeiro/RJ; São Paulo/SP; Curitiba/PR; Porto Alegre/RS	≤30 - (68,3)
Cabral 2013 ⁽³⁶⁾	284	69	Recife/PE	<20 - (31,5) <30 - (66,7)

*Adaptado de Maeda et al.⁽¹⁴⁾

**Incluiu jovens e idosos

Devido à falta de consenso sobre um ponto de corte ideal, a prevalência precisa de deficiência de vitamina D em diversas populações é difícil de ser estimada. Entretanto as publicações relatam que aproximadamente um terço da população mundial apresenta níveis de 25(OH)D menores do que 20 ng/ml.⁽²⁰⁾ Mais estudos sobre o tema são necessários, tanto no que concerne à população geral quanto a grupos de risco para deficiência, pois níveis adequados de vitamina D são essenciais não apenas para o metabolismo do cálcio e do fósforo, mas, também, para diversos outros sistemas do corpo.

REFERÊNCIAS

1. Baccaro LF, Conde DM, Costa-Paiva L, Pinto-Neto AM. The epidemiology and management of postmenopausal osteoporosis: a viewpoint from Brazil. *Clin Interv Aging*. 2015; 10:583-91.
2. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007; 357(3):266-81.
3. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80(6 Suppl):1689S-96S.
4. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7):1911-30.
5. Heaney RP. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80(6 Suppl):1706S-9S.
6. Gordon CM, Williams AL, Feldman HA, May J, Sinclair L, Vasquez A, Cox JE. Treatment of hypovitaminosis D in infants and toddlers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(7):2716-21.
7. 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.
8. Maeda SS, Kunii IS, Hayashi L, Lazaretti-Castro M. The effect of sun exposure on 25-hydroxyvitamin D concentrations in young healthy subjects living in the city of São Paulo, Brazil. *Braz J Med Biol Res*. 2007; 40(12):1653-9.

- 9.** Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D₃. *Lancet*. 1982; 1(8263):74-6.
- 10.** Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin JA, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D₃ synthesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987; 64(6):1165-8.
- 11.** Zhou C, Assem M, Tay JC, Watkins PB, Blumberg B, Schuetz EG, et al. Steroid and xenobiotic receptor and vitamin D receptor crosstalk mediates CYP24 expression and drug-induced osteomalacia. *J Clin Invest*. 2006; 116(6):1703-12.
- 12.** Grey A, Lucas J, Horne A, Gamble G, Davidson JS, Reid IR. Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(4):2122-6.
- 13.** Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol*. 2009; 19(2):73-8
- 14.** Maeda SS, Borba VZ, Camargo MB, Silva DM, Borges JL, Bandeira F, et al. Brazilian Society of Endocrinology and Metabology (SBEM). Recommendations of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabology (SBEM) for the diagnosis and treatment of hypovitaminosis D. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014; 58(5):411-33.
- 15.** LeFevre ML, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for vitamin D deficiency in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2015; 162(2):133-40.
- 16.** Manson JE, Brannon PM, Rosen CJ, Taylor CL. Vitamin D deficiency - Is there really a pandemic? *N Engl J Med*. 2016; 375(19):1817-20.
- 17.** Institute of Medicine (IOM). Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington (DC): The National Academies Press; 2011.
- 18.** Radominski SC, Bernardo W, Paula AP, Albergaria BH, Moreira C, Fernandes CE, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2017; 57 Suppl 2:452-66.
- 19.** Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, et al. IOM Committee Members respond to Endocrine Society vitamin D Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(4):1146-52.
- 20.** Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl DA, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr*. 2014; 111(1):23-45.

- 21.** Gloth FM 3rd, Gundberg CM, Hollis BW, Haddad JG Jr, Tobin JD. Vitamin D deficiency in homebound elderly persons. *JAMA*. 1995; 274(21):1683-6.
- 22.** Sullivan SS, Rosen CJ, Halteman WA, Chen TC, Holick MF. Adolescent girls in Maine are at risk for vitamin D insufficiency. *J Am Diet Assoc*. 2005; 105(6):971-4.
- 23.** Looker AC, Johnson CL, Lacher DA, Pfeiffer CM, Schleicher RL, Sempos CT. Vitamin D status: United States, 2001-2006. *NCHS Data Brief*. 2011; (59):1-8.
- 24.** Arantes HP, Kulak CA, Fernandes CE, Zerbini C, Bandeira F, Barbosa IC, et al. Correlation between 25-hydroxyvitamin D levels and latitude in Brazilian postmenopausal women: from the Arzoxifene Generations Trial. *Osteoporos Int*. 2013; 24(10):2707-12.
- 25.** Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Wehren L, Maalouf G, et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med*. 2006; 260(3):245-54.
- 26.** Silva BC, Camargos BM, Fujii JB, Dias EP, Soares MM. Prevalence of vitamin D deficiency and its correlation with PTH, biochemical bone turnover markers and bone mineral density, among patients from ambulatories. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52(3):482-8.
- 27.** Peters BS, dos Santos LC, Fisberg M, Wood RJ, Martini LA. Prevalence of vitamin D insufficiency in Brazilian adolescents. *Ann Nutr Meta* 2009; 54(1):15-21.
- 28.** Russo LA, Gregório LH, Lacativa PG, Marinheiro LP. Concentration of 25-hydroxyvitamin D in postmenopausal women with low bone mineral density. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009;53(9):1079-87.
- 29.** Maeda SS, Kunii IS, Hayashi LF, Lazaretti-Castro M. Increases in summer serum 25-hydroxyvitamin D (25OHD) concentrations in elderly subjects in São Paulo, Brazil vary with age, gender and ethnicity. *BMC Endocr Disord*. 2010; 10:12.
- 30.** Unger MD, Cuppari L, Titan SM, Magalhães MC, Sasaki AL, dos Reis LM, et al. Vitamin D status in a sunny country: where has the sun gone? *Clin Nutr*. 2010; 29(6):784-8.
- 31.** Bandeira F, Griz L, Freese E, Lima DC, Thé AC, Diniz ET, et al. Vitamin D deficiency and its relationship with bone mineral density among postmenopausal women living in the tropics. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010; 54(2):227-32.

- 32.** Neves JP, Silva AS, Morais LC, Diniz Ada S, Costa MJ, Asciutti LS, et al. 25-hydroxyvitamin D concentrations and blood pressure levels in hypertensive elderly patients. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2012 56(7):415-22.
- 33.** Santos BR, Mascarenhas LP, Satler F, Boguszewski MC, Spritzer PM. Vitamin D deficiency in girls from South Brazil: a cross-sectional study on prevalence and association with vitamin D receptor gene variants. *BMC Pediatr.* 2012; 12:62.
- 34.** Oliveira RM, Novaes JF, Azeredo LM, Cândido AP, Leite IC. Association of vitamin D insufficiency with adiposity and metabolic disorders in Brazilian adolescents. *Public Health Nutr.* 2013;9:1-8.
- 35.** Maeda SS, Saraiva GL, Kunii IS, Hayashi LF, Cendoroglo MS, Ramos LR, et al. Factors affecting vitamin D status in different populations in the city of São Paulo, Brazil: the São Paulo vitamin D Evaluation Study (SPADES). *BMC Endocr Disord.* 2013; 13(1):14.
- 36.** Cabral MA, Borges CN, Maia JM, Aires CA, Bandeira F. Prevalence of vitamin D deficiency during the summer and its relationship with sun exposure and skin phototype in elderly men living in the tropics. *Clin Interv Aging.* 2013; 8:1347-51.

CAPÍTULO 3

AÇÕES DA VITAMINA D NO METABOLISMO ÓSSEO E NO RISCO DE FRATURA

Ben-Hur Albergaria¹

¹Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, ES, Brasil.

Como citar:

Albergaria B-H. Ações da vitamina D no metabolismo ósseo e no risco de fratura. In: A importância da vitamina D na saúde da mulher. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria; 2017. Cap. 3, p.19-27. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO; no.14/Comissão Nacional Especializada em Osteoporose)

RESUMO

A vitamina D exerce um papel central na promoção e manutenção da saúde esquelética. As consequências da deficiência de vitamina D são hiperparatiroidismo secundário e perda óssea, levando à osteoporose e a fraturas, defeitos de mineralização, que podem levar à osteomalácia em longo prazo e fraqueza muscular, causando quedas e fraturas. Os níveis de vitamina D estão relacionados à densidade mineral e remodelação ósseas. A suplementação de vitamina D pode diminuir a perda óssea e aumentar sua densidade mineral. Vários ensaios randomizados de vitamina D, controlados por placebo, mostraram diminuição significativa na incidência de fraturas e quedas.

Descritores

Vitamina D; Osteoporose; Remodelação óssea; Densidade mineral óssea; Fraturas; Quedas

Highlights

- A vitamina D é essencial para a saúde esquelética.
- A inadequação de vitamina D é generalizada na população.
- A suplementação de vitamina D reduz o risco de fraturas e de quedas.
- A aderência ao tratamento com vitamina D contribui para a maior redução do risco de fraturas.

INTRODUÇÃO

A vitamina D é essencial para manter a homeostase do cálcio e otimizar a saúde óssea. A 1,25-di-hidroxivitamina D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$), o metabólito ativo da vitamina D, liga-se a um receptor nuclear específico em tecidos-alvo (*vitamin D receptor* - VDR), assim, aumentando a absorção intestinal de cálcio e regulando a remodelação óssea.⁽¹⁾ Baixas concentrações de vitamina D levam a alterações na homeostase de cálcio e fósforo, hiperparatireoidismo secundário, perda óssea, osteoporose e aumento do risco de quedas e fratura.⁽²⁾ Este artigo fornece uma visão geral dos dados disponíveis de estudos epidemiológicos e de intervenção, resumizando os efeitos da vitamina D no metabolismo ósseo, densidade e remodelação óssea, finalizando com o impacto na ocorrência de fraturas osteoporóticas.

AÇÕES DA VITAMINA D NO METABOLISMO ÓSSEO

Entre os principais órgãos-alvo da vitamina D estão os ossos, o intestino e os rins, integrantes do sistema de controle do metabolismo osteomineral, sobretudo, do cálcio e fósforo.

Nas células endoteliais do intestino, a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ estimula a absorção ativa de cálcio no duodeno e absorção passiva no jejuno. A absorção ativa é regulada pelo estímulo à expressão de proteínas responsáveis pela captação do cálcio pelos enterócitos (TRPV5 e TRPV6), de proteínas envolvidas no transporte intracelular do cálcio (calbindina) e dos canais de membrana ATP-dependentes para extrusão do cálcio para o fluido extracelular. No jejuno, esse hormônio estimula a expressão de paracelinas, proteínas intercelulares que formam canais pelos quais o cálcio é transferido passivamente por gradiente de concentração.⁽³⁾

O mecanismo de ação da $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ no controle da absorção intestinal de fosfato envolve uma complexa coregulação da expressão do Fator de Crescimento Fibroblástico 23 (FGF-23) e da proteína cotransportadora de sódio e fosfato tipo 2b (NaPi2b) presente na membrana apical dos enterócitos do duodeno e jejuno. A NaPi2b promove a absorção intestinal de fosfato e sua expressão pode ser estimulada pela $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, ou inibida pelo FGF-23. Ao mesmo tempo, a expressão do FGF-23 pode ser regulada por vias de sinalização dependentes ou independentes da ativação do VDR.⁽⁴⁾

Nos rins, a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ atua nos túbulos distais promovendo a reabsorção do cálcio filtrado pela regulação da expressão de proteínas transportadoras de cálcio, TRPV5 e CaBP-9k. Ela regula, ainda, a expressão e síntese de FGF-23 nos osteoblastos e osteócitos, que inibe a atividade da proteína cotransportadora de sódio e fosfato tipo 2a (NaPi2a) nos túbulos proximais, regulando a fosfatemia e a fosfatúria de modo a promover níveis de cálcio e fósforo adequados para a mineralização óssea.⁽⁵⁾

A $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, também, apresenta ações nos ossos, via VDR, regulando a osteoclastogênese pela indução da expressão do ligante do ativador do receptor NF-kappa B (*receptor activator of NF kappa-B ligand* - RANKL) durante o processo de remodelação óssea. Essa via do RANKL é essencial para a diferenciação, ativação e sobrevivência dos osteoclastos.⁽⁶⁾

FISIOPATOLOGIA DA PERDA ÓSSEA EM PACIENTES COM DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D

Como apontado em precedência, o metabólito ativo de vitamina D, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, abre canais de cálcio no intestino, estimula a formação de proteína de ligação de cálcio na célula intestinal e, assim, promove a absorção de cálcio e fosfato pelo intestino. Dessa forma, são criadas circunstâncias ótimas para mineralização óssea. A mineralização em si é um processo passivo, uma vez que o cálcio e fósforo suficientes estejam disponíveis. No caso de deficiência de vitamina D, a concentração de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ pode cair e menos cálcio estará disponível para mineralização óssea. O nível de paratormônio (PTH) aumentará, assim, estimulando a hidroxilação de $25(\text{OH})\text{D}$ no rim para $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. O aumento da PTH sérico estimula a reabsorção óssea, levando à perda óssea.⁽⁷⁾ No novo estado adaptativo, o nível sérico de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ está dentro do intervalo de referência normal e a absorção de cálcio é restaurada, à custa, no entanto, do aumento da reabsorção óssea. Nos períodos de deficiência prolongada de vitamina D, a perda óssea é aumentada; e isso pode levar à osteoporose. Em casos de deficiência grave de vitamina D de longa duração, o volume do tecido osteoide acumula-se para mais de 5%, levando à osteomalácia.⁽⁷⁾

ESTADO DA VITAMINA D E DENSIDADE MINERAL ÓSSEA

O estado de vitamina D está relacionado à densidade mineral óssea (DMO), não apenas em indivíduos com deficiência de vitamina D, mas, também, naqueles insu-

ficientes em vitamina D. Em estudos observacionais transversais, foram observadas relações diretamente proporcionais entre 25(OH)D sérica e densidade mineral óssea do quadril, em que níveis baixos de vitamina D estavam associados com menores medidas de DMO (nível de evidência: B).^(8,9)

Muitos ensaios clínicos randomizados, controlados com placebo, foram realizados para estudar o efeito da vitamina D na DMO.⁽¹⁰⁻¹⁴⁾ Vários desses foram realizados como parte de ensaios maiores para estudar o efeito da vitamina D na incidência de fraturas. Na maioria dos ensaios, o cálcio foi administrado em conjunto com vitamina D em doses entre 500 e 1200mg/dia. O aumento da DMO foi geralmente observado no colo do fêmur ou no fêmur, mas, às vezes, também, na medida do corpo inteiro. Em grande parte desses estudos, o aumento da DMO foi de 1-2,5% no primeiro ano e muito pouco no segundo ano. Quando a vitamina D e os suplementos de cálcio foram interrompidos, o ganho na DMO desapareceu em cerca de dois anos (nível de evidência: A).⁽¹⁴⁾

ESTADO DA VITAMINA D E A REMODELAÇÃO ÓSSEA

A deficiência de vitamina D provoca hiperparatireoidismo secundário e alta remodelação óssea. A remodelação óssea e os níveis séricos 25(OH)D foram estudados na linha de base em um ensaio clínico sobre o efeito do bazedoxifeno, em 7.441 mulheres pós-menopáusicas com osteoporose. Com o aumento dos níveis de 25(OH)D de 10 ng/mL para mais de 30 ng/mL, a osteocalcina sérica média diminuiu de 34,1 para 30,8 ng/ml e o C-Telopeptídeo de ligação cruzada (CTX) médio diminuiu de 0,56 para 0,52 ng/ml ($P < 0,001$) em paralelo a um aumento da densidade mineral óssea da coluna vertebral e do quadril (nível de evidência: A).⁽¹⁵⁾ No estudo Longitudinal Aging Study Amsterdam (LASA), osteocalcina no soro, um marcador de formação óssea e a excreção urinária de deoxipiridinolina, um marcador de reabsorção óssea, estavam elevados quando o nível sérico de 25(OH)D era baixo (nível de evidência: B).⁽¹⁶⁾ Um estudo de intervenção controlado com placebo com vitamina D 400 UI/d, em 330 mulheres mais idosas, levou a uma pequena diminuição da osteocalcina sérica (nível de evidência: A).⁽¹¹⁾ A vitamina D3 1000 UI/dia em combinação com cálcio 1500 mg/dia, promoveu uma diminuição do N-telopeptídeo urinário de 50%, uma diminuição da osteocalcina sérica de 20% e uma diminuição da fosfatase alcalina de 10%.⁽¹⁷⁾ Quando o cálcio e a vitamina D foram interrompidos, os marcadores de remodelação óssea novamente aumentaram para o nível de pré-tratamento (nível de evidência: A).⁽¹⁷⁾

EFETIVIDADE DA VITAMINA D NA REDUÇÃO DE FRATURAS E NO RISCO DE QUEDAS

Fraturas osteoporóticas são comuns e representam um grave problema de saúde entre as mulheres pós-menopáusicas. A vitamina D afeta o risco de fratura por meio de seus efeitos sobre o metabolismo ósseo e quanto ao risco de quedas.⁽¹⁾

Uma ampla variação de doses de vitamina D foi utilizada nos ensaios clínicos pertinentes a esse tema. Alguns desses ensaios foram delineados para estudar doses intermitentes de vitamina D, especificamente, 100.000 UI administradas 3 ou 4 meses^(18,19), enquanto outros utilizaram 400 UI diariamente.^(20,22)

Uma meta-análise de sete ensaios randomizados com 9.820 indivíduos idosos (idade média de 79 anos) demonstrou que a vitamina D (700 a 800 UI/dia) reduziu o risco relativo de fraturas de quadril e fraturas não vertebrais (RR 0,74, 95% CI 0,61-0,88 e RR 0,77, 95% CI 0,68-0,87, respectivamente) (nível de evidência: A).⁽²²⁾ Todavia não ocorreu qualquer benefício significativo em termos de redução de fraturas com a terapia de baixa dose de vitamina D (400 unidades/dia). Em contraste, outra meta-análise não mostrou efeitos diferenciais dependendo da dose de vitamina D (nível de evidência: A).⁽²³⁾

Em dois ensaios controlados com placebo, com alta dose (300.000 a 500.000 unidades) de vitamina D administrada uma vez por ano (sem suplementação de cálcio), a vitamina D não reduziu o risco de fratura (nível de evidência: A).^(24,25) Em um desses ensaios, o risco de quedas e fraturas foi aumentado no grupo da vitamina D (RR 1,15, 95% CI 1,02-1,30 e 1,26, 95% CI 1,00-1,59 de quedas e fraturas respectivamente) (nível de evidência: A).⁽²⁵⁾ No grupo da vitamina D, as concentrações medianas de 25(OH)D após um e três meses foram, aproximadamente, 48 e 36 ng/mL (120 e 90 nmol/L), respectivamente (nível de evidência: A).⁽²⁵⁾

Outra meta-análise incluiu oito ensaios clínicos randomizados, estudando indivíduos com média de idade de 65 anos ou mais (nível de evidência: A).⁽²⁶⁾ Ela mostrou que os indivíduos que receberam uma dose elevada de vitamina D (700-1000 UI/dia) tiveram um risco reduzido de queda de 19% e, se os níveis no soro atingiram 60 nmol/L (24 ng/mL), ocorreu uma redução de taxa de quedas de 23%. No entanto doses diárias de vitamina D inferiores a 700 IU ou níveis de 25(OH)D nos soro < 24ng/mL não reduziram o risco de quedas.⁽²⁶⁾

Outra análise⁽²⁷⁾ assinalou que a vitamina D isolada, talvez, não seja eficaz em prevenir fratura de quadril (nove ensaios, 24.749 participantes, RR 1,15,

95% CI 0,99-1,33), fratura vertebral (cinco ensaios, 9.138 participantes, RR 0.90, 95% CI 0,42-1,92) ou qualquer nova fratura (10 ensaios, 25.016 participantes, RR 1,01, 95% CI 0,93-1,09 (nível de evidência: A). Outra meta-análise de ensaios clínicos randomizados, em que se compararam cálcio, vitamina D ou ambos com placebo ou nenhum tratamento, relatou uma redução benéfica de fraturas com uso de cálcio e cálcio mais vitamina D, mas não somente com vitamina D⁽²⁸⁾ (nível de evidência: A).

CONCLUSÃO

Apesar dos debates em curso sobre o papel preciso de vitamina D na biologia humana, há um consenso geral de que o manejo da deficiência de vitamina D pode reduzir problemas de saúde como fraturas, quedas, perda de força muscular e, possivelmente, mais outros. A deficiência de vitamina D é endêmica em todo o mundo e, atualmente, está cada vez mais relacionada a várias condições diferentes, como doenças cardiovasculares, doenças autoimunes e até mesmo câncer. Tem sido demonstrado que os níveis séricos adequados de 25-hidroxivitamina D reduzem a taxa de fraturas não vertebral e de quadril, porém, ainda, não há um amplo consenso, com algumas análises contrariando os efeitos da vitamina D sobre o risco de fratura. Também, não está claro se 25-hidroxivitamina D, isoladamente ou em conjunto com a suplementação de cálcio, possa ser responsável por tais reduções. A fim de atingir os níveis de 25-hidroxivitamina D de 75 nmol/L (30 ng/mL), muitas vezes, será necessária a suplementação com altas doses farmacológicas. A implicação de tais doses elevadas exige mais investigações com o intuito de verificar se existe um efeito direto sobre questões de saúde, tais como fraturas, bem como para determinar os efeitos colaterais de tais doses.

REFERÊNCIAS

1. Holick MF. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 5th ed. Philadelphia: Lippincott; 1999. pp.92-8.
2. Kinyamu HK, Gallagher JC, Balhorn KE, Petranick KM, Rafferty KA. Serum vitamin D metabolites and calcium absorption in normal young and elderly free-living women and in women living in nursing homes. Am J Clin Nutr. 1997; 65(3):790-7.

- 3.** Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ. Calcium absorption across epithelia. *Physiol Rev.* 2005; 85(1):373-422.
- 4.** Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y, Muto T, Hino R, Takeuchi Y, et al. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res.* 2004; 19(3):429-35.
- 5.** Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev.* 2008; 29(6):726-76.
- 6.** Holick MF. Vitamin D: a D-Lightful health perspective. *Nutr Rev.* 2008; 66(10 Suppl 2):S182-94.
- 7.** Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2001; 22(4):477-501.
- 8.** Ooms ME, Lips P, Van Lingen A, Valkenburg HA. Determinants of bone mineral density and risk factors for osteoporosis in healthy elderly women. *J Bone Min Res.* 1993; 8(6):669-75.
- 9.** Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med.* 2004;116(9):634-9.
- 10.** Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *New Engl J Med.* 1992; 327(23):1637-42.
- 11.** Ooms ME, Roos JC, Bezemer PD, van der Vijgh WJ, Bouter LM, Lips P. Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double-blind trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80(4):1052-8.
- 12.** Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE, Falconer G, Green CL. Rates of bone loss in postmenopausal women randomly assigned to one of two dosages of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 1995; 61(5):1140-5.
- 13.** Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, Kempf C, Schlichting M, Arnaud S, et al. Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation

of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalys II study. *Osteoporos Int.* 2002; 13(3):257-64.

14. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of withdrawal of calcium and vitamin D supplements on bone mass in elderly men and women. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72(3):745-50.

15. Kuchuk NO, van Schoor NM, Pluijm SM, Chines A, Lips P. Vitamin D status, parathyroid function, bone turnover, and BMD in postmenopausal women with osteoporosis: global perspective. *J Bone Miner Res.* 2009; 24(4):693-701.

16. Kuchuk NO, Pluijm SM, van Schoor NM, Looman CW, Smit JH, Lips P. Relationships of serum 25-hydroxyvitamin D to bone mineral density and serum parathyroid hormone and markers of bone turnover in older persons. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(4):1244-50.

17. Prestwood KM, Pannullo AM, Kenny AM, Pilbeam CC, Raisz LG. The effect of a short course of calcium and vitamin D on bone turnover in older women. *Osteoporos Int.* 1996; 6(4):314-9.

18. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ.* 2003; 326(7387):469.

19. Lyons RA, Johansen A, Brophy S, Newcombe RG, Phillips CJ, Lervy B, et al. Preventing fractures among older people living in institutional care: a pragmatic randomised double blind placebo controlled trial of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int.* 2007; 18(6):811-8.

20. Law M, Withers H, Morris J, Anderson F. Vitamin D supplementation and the prevention of fractures and falls: results of a randomised trial in elderly people in residential accommodation. *Age Ageing.* 2006; 35(5):482-6.

21. Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezemer PD, Bouter LM. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 1996; 124(4):400-6.

22. Meyer HE, Smedshaug GB, Kvaavik E, Falch JA, Tverdal A, Pedersen JI. Can vitamin D supplementation reduce the risk of fracture in the elderly? A randomized controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2002; 17(4):709-15.

- 23.** Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2005; 293(18):2257-64.
- 24.** Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2011;155(12):827-38. Review. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2014; 161(8):615-6.
- 25.** Smith H, Anderson F, Raphael H, Maslin P, Crozier S, Cooper C. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women – a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46(12):1852-7.
- 26.** Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010; 303(18):1815-22. Erratum in: *JAMA*. 2010 Jun 16;303(23):2357.
- 27.** 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. Review.
- 28.** Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin d supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(4):1415.

CAPÍTULO 4

PAPEL DA VITAMINA D NA GESTAÇÃO

Corintio Mariani Neto^{1,2}

¹Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros; ² Universidade Cidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Como citar:

Mariani Neto C. Papel da vitamina D na gestação. In: A importância da vitamina D na saúde da mulher. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria; 2017. Cap. 4, p.28-37. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO; no.14/Comissão Nacional Especializada em Osteoporose)

RESUMO

A deficiência de vitamina D materna, quando acentuada, parece interferir na homeostase óssea, levando a raquitismo congênito e fraturas no recém-nascido. Os efeitos da suplementação de gestantes com vitamina D sobre os resultados da gravidez são bastante animadores. Seja em dose única ou contínua, essa suplementação visa aumentar a 25-hidroxivitamina D (25-OHD) do soro no termo e reduzir o risco de pré-eclâmpsia, baixo peso ao nascer, parto prematuro, além de provocar aumento do comprimento e da circunferência da cabeça do recém-nascido. Entretanto esses resultados precisam ser interpretados com cautela, pois faltam dados sobre os efeitos adversos em quase todos os estudos. Há evidências significativas no sentido de que, quando vitamina D e cálcio são combinados, o risco de parto prematuro é aumentado. Apesar de não existir consenso, a maioria das pesquisas recomenda suplementação pré-natal com vitamina D, rotineiramente, para todas as gestantes a fim de melhorar os resultados materno-infantis. Não há consenso na literatura quanto à dose a ser administrada na gestação. Apesar das recomendações de 400-600 UI diárias para gestantes em geral, grande parte dos especialistas concorda que 1.000 a 2.000 UI por dia são seguras. Quando há deficiência de vitamina D durante a gravidez, a recomendação passa para doses diárias entre 4.000 e 6.000 UI. Tanto o limite inferior aceitável de 25-OHD sérica varia entre 20 e 40 ng/ml quanto o limite de segurança de suplementação diária de vitamina D oscila entre 4.000 e 10.000 UI. Mais ensaios randomizados são necessários para confirmar os efeitos benéficos, a segurança dessa suplementação e a dose ideal a ser recomendada para gestantes hígidas.

Descritores

Vitamina D; Gestação

Highlights

- Não é necessário dosar a vitamina D na gestante rotineiramente.
- Não há consenso quanto ao nível inferior normal de 25-OHD na gestação: predomina 30ng/ml.
- É recomendada suplementação com vitamina D para todas as gestantes e lactantes.
- Não há consenso quanto à dose diária para gestantes híidas: 400 – 2.000 UI.
- A associação de vitamina D e cálcio reduz o risco de pré-eclâmpsia, porém aumenta o risco de parto prematuro.

INTRODUÇÃO

A vitamina D é fundamental ao equilíbrio do cálcio e fósforo no organismo e relaciona-se, entre outros aspectos, com o crescimento ósseo e a imunidade. Quando deficiente, pode ocorrer pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, osteomalácia materna, restrição de crescimento fetal, parto prematuro, hipocalcemia neonatal, raquitismo, prejuízos ao esmalte dentário, etc.⁽¹⁾ **(D)** A suplementação em mulheres que apresentam essa carência parece ser benéfica pelo fato de a vitamina D ser lipossolúvel, contudo há quem questione o nível seguro de dose máxima de reposição na gestação. Aparentemente, até a dose de 4.000 UI diárias, não há prejuízo para o feto nem para a mãe. Apesar das evidências, mais estudos e ensaios clínicos bem-desenhados são necessários para determinar qual é o nível ideal de vitamina D na gestação e quais os reais benefícios da suplementação em estados carenciais.⁽¹⁻³⁾ **(D A B)**

INSUFICIÊNCIA E DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D NA GRAVIDEZ

Vários estudos epidemiológicos revelam alta prevalência de níveis inadequados de vitamina D em mulheres, incluindo gestantes e lactantes que, frequentemente, mos-

tram-se deficientes e/ou insuficientes quanto a esse nutriente.⁽⁴⁻⁶⁾ **(A B B)** No segundo e terceiro trimestres da gestação, observam-se níveis fisiologicamente mais elevados de 1,25 de hidroxivitamina D. Assim, é provável que os requisitos de vitamina D na gravidez sejam maiores do que na mulher não grávida. Deve-se destacar que os níveis de 1,25 (OH) 2D não se correlacionam diretamente com as concentrações de 25-hidroxivitamina D (25-OHD), entretanto o aumento fisiológico no metabólito ativo, a absorção de cálcio intestinal e a necessidade fetal de cálcio aumentada, em especial, no terceiro trimestre, apontam para a importância da vitamina D na gravidez.⁽⁷⁾ **(B)**

Já foram bem-descritas as repercussões osteomusculares da deficiência de vitamina D: tanto o raquitismo quanto a osteomalácia têm sido associados com a condição há quase um século. Várias outras associações metabólicas e não esqueléticas da deficiência de vitamina D, também, vêm sendo descritas, como a síndrome metabólica. Do mesmo modo, têm sido relatados o potencial imunomodulador, anti-infeccioso, anabólico e antitumoral da vitamina D.⁽⁸⁾ **(D)**

Vários autores relatam, detalhadamente, hiperparatireoidismo secundário materno e osteomalácia, hipocalcemia e tetania neonatais, retardo na ossificação do vértice craniano, aumento no tamanho do crânio e ossificação prejudicada do esqueleto fetal.⁽⁷⁾ **(B)**

A relação entre hipovitaminose D e desfechos maternos adversos, como pré-eclâmpsia^(9,10), **(A B)** diabetes gestacional⁽¹¹⁾, **(B)** perda recorrente de gravidez⁽¹²⁾, **(C)** parto prematuro⁽¹³⁾, **(A)** realização de cesariana⁽¹⁴⁾ **(B)** e depressão pós-parto⁽¹⁵⁾, **(A)** foi descrita nos últimos anos. Deve ser destacado que, apesar de todas as evidências favoráveis, a Organização Mundial da Saúde não recomenda a suplementação com vitamina D como estratégia para prevenção da pré-eclâmpsia para gestantes de alto risco.⁽¹⁶⁾ **(D)**

Existem várias evidências sobre o impacto dos níveis maternos de vitamina D na saúde futura da prole.^(7,17) **(B D)** Entretanto os relatos a respeito dos efeitos da vitamina D materna sobre a integridade esquelética na infância são conflitantes. Um estudo que avaliou a massa óssea aos nove anos de idade encontrou correlação positiva com alta vitamina D materna⁽¹⁸⁾, **(B)** enquanto que outra análise do mesmo estudo longitudinal não conseguiu detectar qualquer associação relevante.⁽¹⁹⁾ **(B)**

Estudos observacionais tipo casos-controles indicam um alto risco de diabetes tipo 1 na prole de gestantes com níveis baixos de vitamina D.⁽²⁰⁾ **(B)** Outros autores descrevem a associação da deficiência materna de vitamina D com asma e alteração da função pulmonar na prole.⁽²¹⁾ **(B)**

Publicação recente do Royal College of Psychiatrists, baseada em coorte de 4.334 nascimentos, assinala associação estatisticamente significativa entre deficiência de 25-OHD detectada entre 18 e 25 semanas de gestação e autismo diagnosticado entre seis e nove anos de idade. ⁽²²⁾ **(B)**

SUPLEMENTAÇÃO COM VITAMINA D

Vários estudos que foram incluídos em revisões mais antigas eram relativamente pequenos e limitados a três ou quatro meses de duração. ^(17,23,24) **(D D D)** Ensaios controlados aleatórios mais recentes apoiam os benefícios da suplementação de vitamina D na gravidez. Um estudo recente comprova a segurança e eficácia de doses tão altas quanto 4.000 UI de vitamina D, administradas diariamente, ao longo de seis meses de gravidez, com diminuição significativa nas complicações da gestação, incluindo a cesariana primária, os distúrbios hipertensivos e outras comorbidades, sem, entretanto, encontrar correlação da vitamina D materna e o peso ao nascer. Nessa pesquisa, não foi documentado evento adverso algum associado à administração de vitamina D. Além disso, o estudo é significativo devido à duração (a partir de 12 semanas de gestação) e às doses utilizadas (400, 2.000 e 4.000 UI diariamente). ⁽²⁾ **(A)**

Outros pesquisadores encontraram resultados semelhantes fornecendo vitamina D em doses de 2.000 e 4.000 UI/dia, de 12 a 16 semanas de gestação, para gestantes árabes em regiões com deficiência de vitamina D. ⁽²⁵⁾ **(A)** Esses resultados podem ser extrapolados para outros países com infraestrutura deficiente, como Índia e Brasil. Outro estudo, este na Nova Zelândia, provou a segurança e a utilidade de 2.000 UI diárias de vitamina D a partir de 27 semanas e 800 UI dia em lactentes até seis meses de idade. ⁽²⁶⁾ **(A)**

A revisão mais recente (2016) da Biblioteca Cochrane sobre suplementação de vitamina D durante a gravidez, curiosamente, não incluiu esses estudos. Talvez, este seja o motivo para os autores desta revisão inferirem pela necessidade de mais ensaios randomizados rigorosos para avaliar esse assunto. ⁽²⁷⁾ **(A)**

NÍVEIS NORMAIS DE VITAMINA D NA GRAVIDEZ

O nível adequado de vitamina D em adultos é definido como a concentração de 25-OHD necessária para manter os níveis séricos de paratormônio e prevenir o hiperpara-

tiroidismo secundário. Desse modo, os níveis normais na gravidez devem ser os mesmos das mulheres não grávidas. Os dados sobre o efeito do aumento dos níveis de vitamina D nos resultados maternos, no peso ao nascer, na saúde neonatal e na saúde futura são escassos.

Há controvérsias sobre qual seria o nível “normal” de 25-OHD na gravidez. As recomendações do Instituto de Medicina (IOM) dos EUA sugerem um nível normal de 20 ng/ml durante a gravidez, enquanto a Sociedade de Endocrinologia (também dos EUA) recomenda 30 ng/ml ou mais.^(28,29) **(D D)**

Ainda, usando modelos matemáticos, outros autores sugerem que as grávidas devem ter uma vitamina D circulante acima de 40 ng/ml, independentemente de como esse nível seja alcançado.⁽¹⁷⁾ **(D)** Eles referem dados de mulheres africanas tribais grávidas que alcançam níveis de 60 ng/ml.⁽³⁰⁾ **(C)** Dada a falta de mais resultados sólidos e consistentes com níveis mais altos de 25-OHD, um nível mínimo de 20 ng/ml seria desejável na gravidez.⁽⁸⁾ **(D)**

DOSE DIÁRIA RECOMENDADA

A ingestão diária recomendada de vitamina D varia de 400 a 600 UI (pelo IOM, EUA),⁽²⁸⁾ **(D)** 400 UI (pelo Instituto Nacional de Saúde e Excelência Clínica - NICE, Reino Unido),⁽³¹⁾ **(D)** 1.500-2.000 UI (pela Sociedade de Endocrinologia dos EUA)⁽²⁹⁾ **(D)** e 2.000 UI (pela Sociedade Canadense de Pediatria).⁽³²⁾ **(D)** Resultados mais recentes sugerem uma dose segura de 2000-4000 UI/dia.^(2,17,25,26) **(A D A A)** A Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) recomenda doses diárias de 600 UI para gestantes e lactantes em geral. Para a população de risco, a dose diária recomendada pela SBEM varia conforme a idade: de 600 – 1.000 UI entre 14 e 18 anos; de 1.500 a 2.000 para mulheres com mais de 18 anos, durante a gestação e a amamentação. **(D)** O limite diário superior seguro para a vitamina D foi estabelecido em 4.000 UI pelo IOM e 10.000 UI pela Sociedade de Endocrinologia.^(28,29) **(D D)**

Estudos indianos referem bons resultados da suplementação de vitamina D com doses concentradas variáveis, como dose única de 1.500 mcg ou 60.000 UI no segundo trimestre (equivalente a pouco mais de 330 UI diárias) ou duas doses de 3.000 mcg ou 120.000 UI (uma no segundo e outra no terceiro trimestre), aproximadamente, 1.330 UI diárias. Os esquemas melhoraram as medidas antropono-

métricas das crianças, enquanto a dose maior também aumentou a concentração materna de vitamina D no momento do parto.⁽³³⁻³⁷⁾ (C B B B)

CONCLUSÃO

Com as evidências disponíveis sobre a suplementação de vitamina D e as interpretações conflitantes, emitir diretrizes baseadas em evidências é um grande desafio. No entanto o benefício da suplementação de vitamina D na gravidez é, ainda, potencialmente maior do que fora da gestação. Mesmo assim, continuam sendo prescritas doses mais baixas para grávidas do que para não grávidas, possivelmente, devido a um receio infundado de efeitos colaterais.

Como rotina, em gestantes saudáveis e assintomáticas, há grande discrepância quanto à dose diária recomendada, que varia de 600 a 2.000 UI no segundo e terceiro trimestres. No entanto não há dados seguros disponíveis para as doses de 1.000-2.000 UI/dia no primeiro trimestre.

Na vigência de deficiência de vitamina D sintomática ou documentada em gestantes, o tratamento deve ser igual ao das não grávidas. São recomendadas doses diárias de 4.000 unidades para tratamento na gravidez, sem receio de toxicidade ou teratogenicidade.

Há evidências de que preparações de cálcio associado à vitamina D, independentemente da dose, não devem ser recomendadas para grávidas em função do risco aumentado de parto prematuro.

Níveis de 25 OH vitamina D podem ser medidos em cada trimestre, se forem de fácil acesso. Entretanto, na rotina, essa investigação não é necessária. Em situações especiais, as pacientes em terapia com vitamina D podem ser rastreadas para hipercalcemia, verificando a cristalúria de cálcio.

Por todo o exposto, há uma necessidade urgente de mais pesquisas sobre terapêutica com vitamina D na gravidez. Por enquanto, há quase consenso em suplementar esse nutriente rotineiramente da 12ª semana de gestação em diante. Doses diárias variáveis de 400-2.000 UI podem ser recomendadas a todas as grávidas, sem necessidade de dosar os níveis séricos de 25-OHD. Em gestantes sintomáticas e em pacientes com deficiência grave documentada podem ser utilizadas doses mais elevadas, como 4.000 UI diárias, que já se mostraram seguras e eficazes.

REFERÊNCIAS

1. Guertzenstein SMJ. Nutrição na gestação. In: Silva SMCS, Mura JDAP, editoras. Tratado de Alimentação, Nutrição & Dietoterapia. São Paulo: Roca; 2011. pp.261-306.
2. Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, Ebeling M, Wagner CL. Vitamin D supplementation during pregnancy: Double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. J Bone Miner Res. 2011; 26(10):2341-57. Erratum in: J Bone Miner Res. 2011; 26(12):3001.
3. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O'Beirne M, Rabi DM. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. BMJ. 2013; 346:f1169.
4. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. Committee of Scientific Advisors (CSA) Nutrition Working Group. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. Osteoporos Int. 2009;20(11):1807–20.
5. Sahu M, Bhatia V, Aggarwal A, Rawat V, Saxena P, Pandey A, Das V. Vitamin D deficiency in rural girls and pregnant women despite abundant sunshine in northern India. Clin Endocrinol (Oxf) 2009; 70(5):680-4.
6. Dasgupta A, Saikia U, Sarma D. Status of 25(OH)D levels in pregnancy: A study from the North Eastern part of India. Indian J Endocrinol Metab. 2012; 16(Suppl 2):S405-7.
7. Specker BL. Does vitamin D during pregnancy impact offspring growth and bone? Proc Nutr Soc. 2012;71(1):38-45.
8. Mithal A, Kalra S. Vitamin D supplementation in pregnancy. Indian J Endocrinol Metab. 2014; 18(5):593-6.
9. Hyppönen E, Cavadino A, Williams D, Fraser A, Vereczkey A, Fraser WD, Bánhidý F, Lawlor D, Czeizel AE. Vitamin D and pre-eclampsia: Original data, systematic review and meta-analysis. Ann Nutr Metab. 2013; 63(4):331-40.
10. Weinert LS, Reichelt AJ, Schmitt LR, Boff R, Oppermann ML, Camargo JL, Silveiro SP. Serum vitamin D insufficiency is related to blood pressure in diabetic pregnancy. Am J Hypertens. 2014; 27(10):1316-20.

- 11.** Lacroix M, Battista MC, Doyon M, Houde G, Ménard J, Ardilouze JL, et al. Lower vitamin D levels at first trimester are associated with higher risk of developing gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2014; 51(4):609-16.
- 12.** Ota K, Dambaeva S, Han AR, Beaman K, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. Vitamin D deficiency may be a risk factor for recurrent pregnancy losses by increasing cellular immunity and autoimmunity. *Hum Reprod.* 2014; 29(2):208-19.
- 13.** Bodnar LM, Klebanoff MA, Gernand AD, Platt RW, Parks WT, Catov JM, Simhan HN. Maternal vitamin D status and spontaneous preterm birth by placental histology in the US Collaborative Perinatal Project. *Am J Epidemiol.* 2014; 179(2):168-76.
- 14.** Merewood A, Mehta SD, Chen TC, Bauchner H, Holick MF. Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(3):940-5.
- 15.** Robinson M, Whitehouse AJ, Newnham JP, Gorman S, Jacoby P, Holt BJ, et al. Low maternal serum vitamin D during pregnancy and the risk for postpartum depression symptoms. *Arch Womens Ment Health.* 2014; 17(3):213-9.
- 16.** World Health Organization (WHO). Recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia [Internet]. Geneva: WHO; 2014. [cited 2017 Sept 20]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/119627/1/WHO_RHR_14.17_eng.pdf
- 17.** Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D and pregnancy: Skeletal effects, nonskeletal effects, and birth outcomes. *Calcif Tissue Int.* 2013; 92(2):128-39.
- 18.** Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, Gale CR, Dennison EM, Boucher BJ, et al. Princess Anne Hospital Study Group. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: A longitudinal study. *Lancet.* 2006; 367(9504):36-43.
- 19.** Lawlor DA, Wills AK, Fraser A, Sayers A, Fraser WD, Tobias JH. Association of maternal vitamin D status during pregnancy with bone-mineral content in offspring: A prospective cohort study. *Lancet.* 2013;381(9884):2176–83. Erratum in: *Lancet.* 2013; 381(9884):2166. *Lancet.* 2013;382(9893):684.
- 20.** Sorensen IM, Joner G, Jenum PA, Eskild A, Torjesen PA, Stene LC. Maternal serum levels of 25-hydroxy-vitamin D during pregnancy and risk of type 1 diabetes in the offspring. *Diabetes.* 2012; 61(1):175-8.

- 21.** Zosky GR, Hart PH, Whitehouse AJ, Kusel MM, Ang W, Foong RE. Vitamin D deficiency at 16-20 weeks gestation is associated with impaired lung function and asthma at 6 years of age. *Ann Am Thorac Soc.* 2014; 11(4):571-7.
- 22.** Vinkhuyzen AA, Eyles DW, Burne TH, Blanken LM, Kruithof CJ, Verhulst F, et al. Gestational vitamin D deficiency and autism spectrum disorder. *BJPsych Open.* 2017; 3(2):85-90.
- 23.** ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion n° 495: Vitamin D: Screening and supplementation during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2011; 118(1):197-8. (Reaffirmed 2017)
- 24.** Institute of Medicine (US). Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. Overview of vitamin D. Washington (DC): National Academies Press; 2011.
- 25.** Dawodu A, Saadi HF, Bekdache G, Javed Y, Altaye M, Hollis BW. Randomized controlled trial (RCT) of vitamin D supplementation in pregnancy in a population with endemic vitamin D deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(6):2337-46.
- 26.** Grant CC, Stewart AW, Scragg R, Milne T, Rowden J, Ekeroma A, et al. Vitamin D during pregnancy and infancy and infant serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Pediatrics.* 2014; 133(1):e143-53.
- 27.** De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 14(1): CD008873.
- 28.** Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editores. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington (DC): National Academies Press; 2011.
- 29.** Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(7):1911-30.
- 30.** Luxwolda MF, Kuipers RS, Kema IP, Dijck-Brouwer DA, Muskiet FA. Traditionally living populations in East Africa have a mean serum 25-hydroxyvitamin D concentration of 115 nmol/l. *Br J Nutr.* 2012; 108(9):1557-61.

- 31.** National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Antenatal care for uncomplicated pregnancies (CG6). United Kingdom: NICE; 2017. [cited 2017 Sept 20]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg62>.
- 32.** Godel JC. Position statement vitamin D supplementation: Recommendations for Canadian mothers and infants. Canada: Canadian Pediatric Society; 2017. [cited 2017 Sept 20]. Available from: <http://www.cps.ca/en/documents/position/vitamin-d>.
- 33.** Marya RK, Rathee S, Lata V, Mudgil S. Effects of vitamin D supplementation in pregnancy. *Gynecol Obstet Invest.* 1981; 12(3):155-61.
- 34.** Marya RK, Rathee S, Manrow M. Effect of calcium and vitamin D supplementation on toxemia of pregnancy. *Gynecol Obstet Invest.* 1987; 24(1):38-42.
- 35.** Kalra P, Das V, Agarwal A, Kumar M, Ramesh V, Bhatia E, et al. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on neonatal mineral homeostasis and anthropometry of the newborn and infant. *Br J Nutr.* 2012; 108(6):1052-8.
- 36.** Sahu M, Das V, Aggarwal A, Rawat V, Saxena P, Bhatia V. Vitamin D replacement in pregnant women in rural north India: A pilot study. *Eur J Clin Nutr.* 2009; 63(9):1157-9.
- 37.** Maeda SS, Borba VZC, Camargo MBR, Silva DMW, Borges JLC, Bandeira F, Lazaretti-Castro M. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014; 58(5):411-33.

CAPÍTULO 5

PAPEL DA VITAMINA D SOBRE O SISTEMA CARDIOVASCULAR

Francisco Antonio Helfenstein Fonseca¹

¹Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Como citar:

Fonseca FA. Papel da vitamina D sobre o sistema cardiovascular. In: A importância da vitamina D na saúde da mulher. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; 2017. Cap. 5, p.38-43. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO; no.14/Comissão Nacional Especializada em Osteoporose)

RESUMO

A população brasileira apresenta, hoje, como principal causa de morte, a doença coronariana, seguida pelo acidente vascular cerebral. Além disso, possui alta prevalência de componentes da síndrome metabólica. De forma importante, níveis baixos de vitamina D, em portadores de síndrome metabólica, associam-se à maior mortalidade cardiovascular e por todas as causas. Estudos de imagem quantificando aterosclerose coronariana, também, têm sido associados com maior quantidade de lesões obstrutivas. Essa relação da vitamina D com doença cardiovascular parece associada com hipertensão arterial decorrente de ativação do sistema renina angiotensina, disfunção endotelial ou comprometimento da resposta imune, além de maior comprometimento miocárdico, em parte, associado com hiperparatireoidismo secundário. Em algumas populações de pacientes com doenças reumáticas ou infecciosas, como os portadores da síndrome de imunodeficiência adquirida, a aterosclerose é mais exacerbada na presença de deficiência em vitamina D. Estudos envolvendo reposição de vitamina D têm mostrado melhor sobrevida livre de desfechos cardiovasculares, em que pese, em muitos estudos, a dose baixa ou insuficiente para o alcance de níveis séricos recomendados.

Descritores

Vitamina D; Doença arterial coronariana; Risco cardiovascular; Síndrome metabólica

Highlights

- Elo entre síndrome metabólica, vitamina D e risco cardiovascular.
- Vitamina D e doença coronariana.
- Mecanismos de proteção cardiovascular.
- Efeitos da suplementação na doença cardiovascular.

INTRODUÇÃO

O Brasil está no quarto estágio de transição epidemiológica da doença cardiovascular, caracterizado quando a principal causa de morte é a doença coronariana. O Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – ELSA-Brasil⁽¹⁾ mostrou que a população adulta brasileira possui alta prevalência de componentes da síndrome metabólica, além de colesterol elevado. A síndrome metabólica recebe várias definições, mas, em geral, é caracterizada por obesidade abdominal, aumento de triglicérides, redução de HDL-colesterol, aumento da pressão arterial e glicemia de jejum alterada ou diabetes tipo 2. Embora com certa controvérsia na definição ou se realmente constitui uma síndrome ou um conjunto de fatores de risco associados, não existe dúvida de que esteja relacionada com maior risco de eventos cardiovasculares ou de mortalidade total.⁽²⁾ É importante destacar que pacientes com obesidade, diabetes ou síndrome metabólica apresentam, frequentemente, níveis mais baixos de vitamina D, embora os mecanismos relacionados a esses achados, como maior deposição no tecido adiposo, ainda, não sejam completamente estabelecidos.

DEFICIÊNCIA EM VITAMINA D E RISCO CARDIOVASCULAR

O estudo observacional LURIC (The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health)⁽³⁾ incluiu 1.801 homens com síndrome metabólica que foram referidos para estudo cinecoronariográfico e acompanhados durante uma mediana de 7,7 anos. Esses pacientes foram distribuídos de acordo com os níveis de vitamina D e foi realizada análise multivariada para se avaliar a associação entre os níveis de vitamina D e a mortalidade. Níveis considerados ótimos de vitamina D foram associados com redução de 75% na mortalidade por todas as causas [HR 0,25 (IC 95% 0,13-0,46)] e redução de 67% na mortalidade cardiovascular [HR 0,33 (IC 95% 0,16-0,66)].

Ocorreu, ainda, redução de 85% na morte súbita e de 76% na incidência de insuficiência cardíaca congestiva.

Wang et al.⁽⁴⁾ realizaram metanálise envolvendo 16 estudos independentes e 65.994 participantes e descrevem, também, associação entre baixos níveis de vitamina D e maior mortalidade cardiovascular, além de associação com doença coronariana e acidente vascular cerebral.

Recentemente, níveis mais baixos de vitamina D divididos em quartis foram associados com a doença coronariana de maneira gradual e significativa, em pacientes hipertensos (n=1586) seguidos por 8,5 anos (média).⁽⁵⁾

Faz-se destaque que, em indivíduos idosos do estudo Klostha (Korean Longitudinal Study)⁽⁶⁾, envolvendo 439 homens e 561 mulheres, foram quantificadas as lesões coronarianas por meio de angiotomografia computadorizada. O estudo revelou clara associação entre níveis mais baixos de vitamina D com maior prevalência de lesões obstrutivas > 50% e, também, maior prevalência de escore de cálcio coronário igual ou acima de 100 (unidades Agatston). Maior prevalência de lesões obstrutivas coronárias foi descrita para pacientes afrodescendentes deficientes em vitamina D, nos EUA, que eram portadores de AIDS ou viciados em cocaína.⁽⁷⁾

MECANISMOS RELACIONANDO DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D E RISCO CARDIOVASCULAR

A vitamina D melhora a função endotelial, reduz a calcificação coronária e melhora as respostas imunes relacionadas com dislipidemias e aterosclerose.⁽⁸⁾ Além disso, essa vitamina reduz a atividade do sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) e reatividade das células musculares lisas, propiciando mecanismos de proteção no remodelamento vascular e pressão arterial.⁸ Frequentemente, o *deficit* de vitamina D coexiste com aumento do paratormônio (PTH) e conjuntamente afetam a contratilidade miocárdica. Níveis mais baixos de PTH e maiores de vitamina D associam-se a benefícios na insuficiência cardíaca, reduzindo fibrose miocárdica e promovendo vasodilatação e inotropismo positivo.⁽⁸⁾

De fato, a deficiência de vitamina D contribui para o hiperparatireoidismo secundário; e a elevação de PTH tem sido associada à maior mortalidade cardiovascular em idosos.^(9,10)

BENEFÍCIOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D NA DOENÇA CARDIOVASCULAR

Estudo observacional⁽¹¹⁾ envolvendo 10.899 homens e mulheres comparou pacientes deficientes (<30 ng/mL) e não deficientes em vitamina D e encontrou aumento de mortalidade (OR=2,84; IC 95% 1,9-3,6; $p<0,0001$). No mesmo estudo, a sobrevida estratificada entre os deficientes em vitamina D que receberam ou não suplementação da vitamina D foi comparada. A suplementação de vitamina D se associou à redução de 61% na mortalidade por todas as causas [OR 0,39 (IC 95% 0,27-0,53; $p<0,0001$)].

A suplementação de vitamina D, também, foi objeto de meta-análise envolvendo 57.311 participantes e ocorrência de 4.777 mortes em seguimento de 5,7 anos. Os autores relatam a redução significativa de 7% na mortalidade por todas as causas.⁽¹²⁾

CONCLUSÃO

Pacientes de alto risco cardiovascular, como os portadores de síndrome metabólica, diabetes, hipertensão arterial ou portadores de doenças inflamatórias crônicas parecem apresentar maior gravidade da doença cardiovascular e maior mortalidade quando coexistem baixos níveis de vitamina D. Os mecanismos associados à doença cardiovascular na deficiência em vitamina D incluem perda de aspectos protetores vasculares e remodelamento cardíaco e vascular inadequados. Embora ainda sejam necessários mais estudos com doses apropriadas de vitamina D para melhor análise de sua suplementação, os dados disponíveis apontam para benefícios na doença cardiovascular e redução de mortalidade.

REFERÊNCIAS

1. Schmidt MI, Duncan BB, Mill JG, Lotufo PA, Chor D, Barreto SM, et al. Cohort Profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Int J Epidemiol*. 2015; 44(1):68-75.
2. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002; 288(21):2709-16.

- 3.** Thomas GN, Ó Hartaigh B, Bosch JA, Pilz S, Loerbroks A, Kleber ME, et al. Vitamin D levels predict all-cause and cardiovascular disease mortality in subjects with the metabolic syndrome: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) Study. *Diabetes Care*. 2012; 35(5):1158-64.
- 4.** Wang L, Song Y, Manson JE, Pilz S, März W, Michaëlsson K, et al. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012; 5(6):819-29.
- 5.** Nargesi AA, Heidari B, Esteghamati S, Hafezi-Nejad N, Sheikhabaei S, Pajouhi A, et al. Contribution of vitamin D deficiency to the risk of coronary heart disease in subjects with essential hypertension. *Atherosclerosis*. 2016; 244:165-71.
- 6.** Lim S, Shin H, Kim MJ, Ahn HY, Kang SM, Yoon JW, et al. Vitamin D inadequacy is associated with significant coronary artery stenosis in a community-based elderly cohort: the Korean Longitudinal Study on Health and Aging. *Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(1):169-78.
- 7.** Lai H, Gerstenblith G, Fishman EK, Brinker J, Kickler T, Tong W, et al. Vitamin D deficiency is associated with silent coronary artery disease in cardiovascularly asymptomatic African Americans with HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2012; 54(12):1747-55.
- 8.** Reddy Vanga S, Good M, Howard PA, Vacek JL. Role of vitamin D in cardiovascular health. *Am J Cardiol*. 2010; 106(6):798-805.
- 9.** Hagström E, Hellman P, Larsson TE, Ingelsson E, Berglund L, Sundström J, et al. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation*. 2009; 119(21):2765-71.
- 10.** Domiciano DS, Machado LG, Lopes JB, Figueiredo CP, Caparbo VF, Oliveira RM, et al. Bone mineral density and parathyroid hormone as independent risk factors for mortality in community-dwelling older adults: a population-based prospective cohort study in Brazil. The São Paulo Ageing & Health (SPAHE) Study. *J Bone Miner Res*. 2016; 31(6):1146-57.

- 11.** Vacek JL, Vanga SR, Good M, Lai SM, Lakkireddy D, Howard PA. Vitamin D deficiency and supplementation and relation to cardiovascular health. *Am J Cardiol.* 2012; 109(3):359-63.
- 12.** Autier P, Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2007; 167(16):1730-7.

CAPÍTULO 6

PAPEL DA VITAMINA D NA ONCOGÊNESE E SOBRE O RISCO DE CÂNCER

Jesus Paula Carvalho¹

¹Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Como citar:

Carvalho JP. Papel da vitamina D na oncogênese e sobre o risco de câncer. In: A importância da vitamina D na saúde da mulher. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria; 2017. Cap. 6, p.44-56. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO; no.14/Comissão Nacional Especializada em Osteoporose)

RESUMO

A vitamina D é uma molécula muito parecida com os hormônios sexuais estrogênios e progesterona e atua nos tecidos depois de ligar-se a receptores nucleares VDR, que pertencem à família dos receptores de estrogênio e progesterona. A deficiência de vitamina D tem sido relacionada com o aumento no risco de câncer em humanos. Em estudos experimentais, o calcitriol não pôde ser utilizado no tratamento de câncer porque provoca hipercalcemia em doses terapêuticas. Entretanto existem análogos de sintéticos da vitamina D em estudos para terapias antineoplásicas.

Descritores

Vitamina D; Oncogênese; Câncer

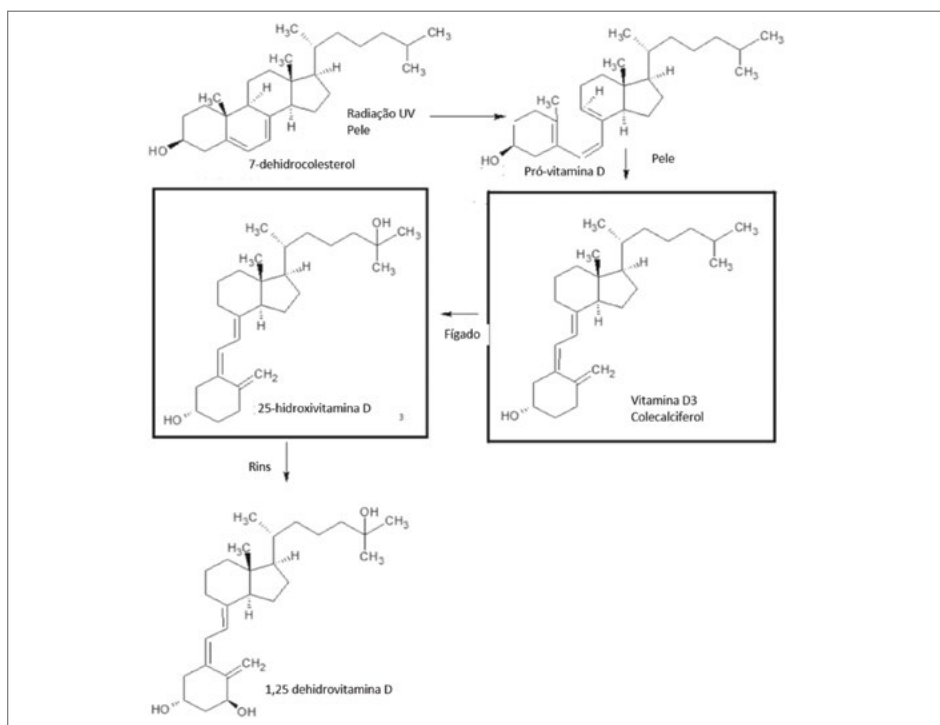
Highlights

- A molécula de vitamina D é parecida com as moléculas dos hormônios sexuais.
- O calcitriol liga-se a um receptor nuclear da mesma forma que o estrogênio e a progesterona.
- Em estudos experimentais, a vitamina D e seus análogos demonstraram atividades anticancerígenas.

- Ensaios clínicos começam a ser realizados para avaliar as propriedades anti-cancerígenas dos análogos da vitamina D.

INTRODUÇÃO

Vitamina D compreende um grupo de moléculas parecidas com os esteroides (Figura 1) que inclui: colecalfiferol, ergocalciferol, calcidiol e calcitriol (Tabela 1). Do mesmo modo como ocorre com os hormônios esteroides sexuais, como os estrogênios, androgênios e progesterona, a forma ativa da vitamina D representada pelo calcitriol liga-se com um receptor nuclear e modula a expressão gênica (Figura 2). A principal função da vitamina D é manter a homeostase do cálcio a partir do aumento da absorção deste mineral no intestino e da diminuição da excreção no fígado. (1-4) A vitamina D, também, está envolvida na mediação de muitas outras funções no organismo, entre elas, possíveis ações na oncogênese.



Skowrońska et. al. (5)

Figura 1. Síntese da forma ativa da vitamina D

Tabela 1. Diferentes formas de vitamina D⁽⁴⁾

FORMA	NOME ALTERNATIVO	ESTADO DE ATIVAÇÃO
Ergocalciferol	D2	Precursor
Colecalciferol	D3	Precursor
Calcidiol	25-OH (OH) D3	Parcialmente ativo
Calcitriol	1,25-(OH) ² D3	Biologicamente ativo

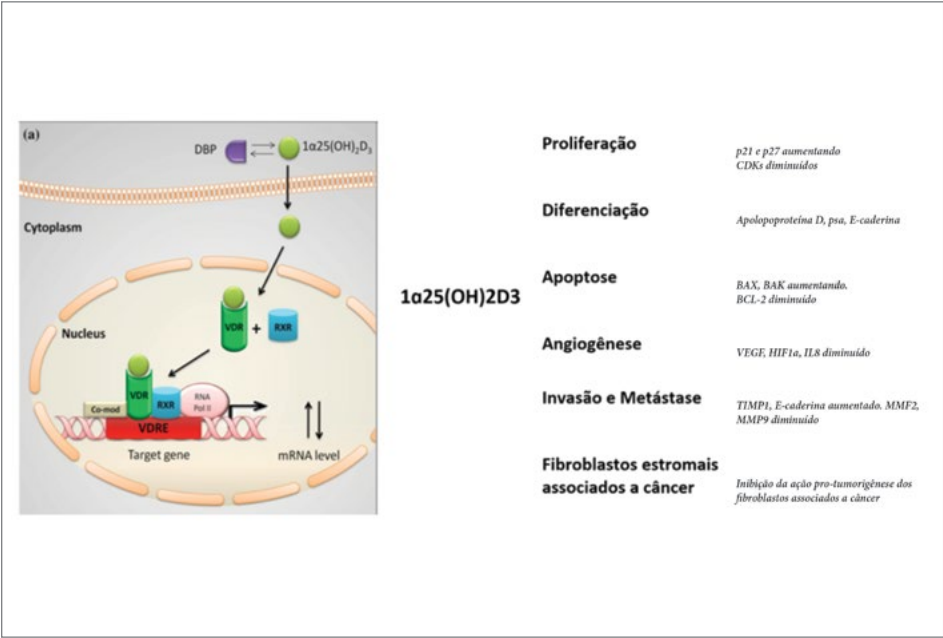


Figura 2. a) Mecanismo de ação genômica da vitamina D, que se liga ao receptor VDR e ativa o receptor de retinoide RXR, resultando em expressão ou supressão do gene; b) Propriedades anticâncer da vitamina D.⁽⁶⁾

Conquanto uma porção da vitamina D presente no indivíduo seja derivada da dieta, a maior parte, entretanto, é produzida a partir da conversão do de-hidro-colesterol na pele, resultando no composto colecalfiferol ou simplesmente D3. Esta conversão é mediada pela luz solar. O D3 tem pouca atividade biológica e passa por duas hidroxilações para se tornar biologicamente ativo.^(1,2) A forma ativa resultante é o calcitriol. A conversão do D3 para calcitriol nos rins é controlada pelo paratormônio (PTH), calcitonina, cálcio e fósforo. O calcitriol é liberado na circulação e ligado a uma proteína – a VDBP (*vitamin D binding protein*). Cerca de 80% da vitamina D sérica encontram-se ligados à VDBP.⁽³⁾

Embora o calcitriol seja a molécula biologicamente ativa da vitamina D, os exames de rotina de dosagem da vitamina D, tradicionalmente, medem o 25(OH)D3 porque esta molécula apresenta concentrações séricas cerca de mil vezes maior que o calcitriol e tem meia-vida de aproximadamente 15 dias.

O calcitriol entra nos tecidos e liga-se a um receptor nuclear – o VDR – que é um membro da família dos receptores nucleares que inclui, também, os receptores de estrogênio (ER), receptores de progesterona (PR), androgênios (AR) e receptores do T4/T3.⁽⁴⁾ A ativação do gene regulador do calcitriol resulta no recrutamento de diferentes proteínas transcricionais moduladoras que alteram positiva ou negativamente a expressão gênica. Os principais grupos de genes modulados estão envolvidos com o metabolismo ósseo, a homeostase mineral, a desintoxicação, a resposta imune, o metabolismo, a proliferação celular, a diferenciação celular, a senescência, a apoptose e a autofagia celular.^(2,5-10) Os genes cuja expressão é modulada pelo calcitriol parecem ser célula-específica.⁽⁴⁾ O receptor VDR está presente em células epiteliais e, também, em certos tipos de células estromais, em que promove remodelação do estroma, o que leva a um aumento na captação de agentes citotóxicos com a gemcitabina.

EVIDÊNCIAS DA PARTICIPAÇÃO DA VITAMINA D NA CARCINOGENESE

Diferentes estudos experimentais com culturas de células tumorais têm demonstrado que o calcitriol bloqueia o crescimento dessas células. Em modelos animais, a administração de calcitriol ou dieta com suplemento de vitamina D reduziu o crescimento tumoral.⁽¹¹⁻¹⁷⁾ Tais achados sugerem que o calcitriol possa ser utilizado no tratamento de câncer. Entretanto o calcitriol tem a capacidade de induzir hipercalcemia e, por esse motivo, é pouco provável que venha a ser utilizado em terapias antineoplásicas, nas doses requeridas para inibir o crescimento tumoral. A alternativa para contornar esses obstáculos seria a utilização de análogos do calcitriol que tenham as mesmas propriedades anticancerígenas, porém sem os efeitos hipercalcêmicos. Alguns desses análogos (Tabela 2) começam a ser testados em ensaios clínicos.^(3,13,18)

Tabela 2. Análogos sintéticos da vitamina D em investigação para atividade anticâncer⁽⁴⁾

NOME	NOME QUÍMICO	EM ENSAIO CLÍNICO	TIPO DE CÂNCER
EB1089	22,24-diene-24,26,27-trishomo-1 α ,25(OH)2D3	Sim	Colorretal e Mama
BXL0124	1 α ,25-di-hidroxi-20R-21(3-hidroxy-3-deuteromethyl-4,4,4-trideuterobutil)-23-ine- 26,27-hexafluoro-cholecalciferol	Não	
Inecalcitol	TX-522 or 19-nor-14-epi-23-ine-1,25-(OH)2D3	Sim	Próstata
Calcipotriol	22-ene-26,27-de-hidro-1 α ,25(OH)2D3	Não	
Alfacalcidol	1 α (OH)D3	Não	
EM1	Dietil [(5Z,7E)-(1S,3R)-1,3-di-hidroxi-9,10-secochola-5,7,10(19)-trien-23-in-24-il]	Não	
TX527	19-nor-14,20-bisepi-23-ine-1 α ,25(OH)2D3	Não	
Paricalcitol	19-nor-1 α ,25(OH)2D2	Sim	Mama, próstata, reto, pâncreas
Tacalcitol	1 α ,24(R)(OH)2D3	Não	
Maxacalcitol	22oxa-1 α ,25(OH)2D3	Não	
PRI-2205	(5E,7E)-22-ene-26,27-dehidro-1 α , 25(OH)2D3	Não	
Doxercalciferol	1S,3R,5Z,7E,22E)-9,10-secoergosta-5,7,10,22-tetraene-1,3-diol	Não	
MART10	1 α ,25(OH)2D3 análogo, 19-nor-2 α -(3-hidroxipropil)-1 α ,25-di-hidroxivitamina D3	Não	

ANÁLOGOS DA VITAMINA D COM POTENCIAL USO TERAPÊUTICO

ANÁLOGO EB1089

Este análogo é 50-100 vezes mais potente que o calcitriol na redução de células tumorais *in vitro*.^(6,7) EB1089 medeia a regressão tumoral induzindo a apoptose e a dose usada para inibir tumor *in vivo* não provoca hipercalcemia. Este análogo mostrou-se eficiente em inibir tumores em modelos experimentais de tumor de mama,⁽¹⁹⁻²³⁾ carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço,⁽⁸⁾ carcinoma hepatocelular,⁽⁹⁾ câncer de ovário,⁽¹⁰⁻²⁴⁾ câncer de pâncreas⁽¹¹⁾ e câncer de pulmão de células não pequenas.⁽¹²⁾

Dois ensaios clínicos com o EB1089 foram realizados com 26 pacientes com câncer colorretal e câncer de mama, contudo sem obter alguma resposta clínica completa.⁽¹³⁾ Em um outro estudo fase 2, com 56 pacientes com câncer hepatocelu-

lar inoperável, dois pacientes experimentaram resposta completa após 6 e 24 meses de tratamento e 33 permaneceram com doença estável.⁽¹⁴⁾

ANÁLOGO BXL0124

O análogo BXL0124, ainda, não foi investigado em ensaios clínicos, porém, em modelos de tumores de mama em animais, apresentou atividade anticâncer, incluindo a prevenção da degradação da membrana mioepitelial inibindo a invasão neoplásica.⁽¹⁵⁾

INECALCITOL

É um análogo do calcitriol e apresenta ação mais potente na indução da apoptose em diferentes modelos biológicos, incluindo câncer de mama,⁽¹⁶⁾ câncer de próstata⁽¹⁷⁾ e carcinoma escamoso.⁽¹⁸⁾ Nas doses que induzem regressão tumoral em modelos animais, o inecalcitol não demonstrou maior efeito nos níveis de cálcio sérico.^(17,18) Em um estudo de fase 1, inecalcitol foi administrado em combinação com docetaxel a 54 pacientes com carcinoma de próstata avançado. Oitenta e cinco por cento dos pacientes demonstraram diminuição de mais de 30% nos níveis de PSA após três meses de tratamento, assim, sugerindo uma diminuição da carga tumoral.⁽¹⁹⁾ Mais recentemente, o inecalcitol está sendo usado em combinação com decitabina, em um estudo fase 2, em pacientes com leucemia mieloide aguda.

CALCIPOTRIOL

Calcipotriol tem sido utilizado em diferentes modelos experimentais de tumores, entre eles, o câncer de pâncreas, em que demonstrou inibir o crescimento e, também, aumentar a remodelagem do estroma, com elevação da captação de gemcitabina.⁽²⁰⁾

ESTADO ATUAL DO USO DE ANÁLOGOS DA VITAMINA D NO TRATAMENTO DE CÂNCER

Apesar dos resultados promissores em estudos experimentais, ainda, não é possível afirmar que a administração de calcitriol ou seus análogos diminui o risco de desenvolvimento de câncer em humanos.⁽⁵⁾

São várias as limitações dos ensaios terapêuticos realizados até agora. Esses estudos não têm poder estatístico para avaliar uma eventual redução na incidência de câncer, bem como fornecer informações pertinentes à dose adequada do aná-

logo, capacidade para estabelecer prospectivamente o estado de deficiência dos indivíduos que usaram o análogo e, ianda, falta definição de qual seria o nível sérico do análogo ideal para cumprir o objetivo.⁽⁵⁾

Na maioria dos ensaios, o cálcio é administrado juntamente com a vitamina D, porém, recentemente, foi demonstrado que a administração simultânea de cálcio pode suprimir a formação do calcitriol após a administração de vitamina D.⁽²¹⁾

COMO OS ANÁLOGOS DA VITAMINA D EXERCEM O EFEITO ANTICÂNCER?

Os análogos da vitamina D têm a capacidade potencial de prevenir o desenvolvimento de câncer por meio de diversos mecanismos: habilidade de inibir a proliferação celular, promover a diferenciação celular, bloqueio da angiogênese, inibição da capacidade de invasão e metástase, regulação da homeostase do cálcio intracelular, prevenção da inflamação, promoção da resposta imune, alteração do metabolismo, bloqueio na produção de prostaglandinas específicas e inibição da expressão de genes tumorais.^(1,3,25-37)

Não existem, ainda, dados que comprovem que a administração de calcitriol ou análogos, isoladamente, resulte em atividade anticâncer, porém diferentes estudos sugerem que esses compostos aumentam a eficácia de diversas terapias já padronizadas. A administração de calcipotriol aumentou o efeito da gemcitabina em modelos animais de câncer de pâncreas mediante um efeito de remodelação do estroma tumoral, o que levou ao aumento da captação do agente quimioterápico.⁽²²⁾ Outros agentes quimioterápicos que revelaram ter efeitos aumentados pela combinação com o calcitriol em estudos pré-clínicos incluem a cisplatina, carboplatina, doxorubicina e paclitaxel.⁽²³⁾ No câncer de mama, os efeitos antiproliferativos do calcitriol e seus análogos sintéticos têm sido investigados⁽²⁴⁾ e demonstrou interagir com os receptores de estrogênio (ER) que promovem o crescimento nos tumores ER-positivo. Relatou-se, ainda, que o calcitriol diminui os níveis de células ER-positivas em estudos experimentais.⁽²⁵⁻⁴¹⁾

Em contraste com o que ocorre em células tumorais ER-positiva, o tratamento com calcitriol induziu a expressão de receptores de estrogênios em células inicialmente ER-negativas. Se comprovada a habilidade de converter um câncer de mama ER-negativo em ER-positivo, ou seja, um tumor resistente a tratamentos endócrinos para um tumor potencialmente endócrino-sensitivo, isso pode representar um grande avanço no tratamento do câncer de mama.⁽²⁶⁾

Um ponto intrigante, entretanto, que exige cautela no uso de vitamina D e seus análogos no tratamento de câncer foi a demonstração de que a vitamina D pode converter tumores com mutação da proteína p53 em tumores p53 negativos. A mutação do P53 é muito frequente em diferentes tumores humanos. Dessa forma, a vitamina D e análogos somente promoveriam benefícios a pacientes com o tipo selvagem do p53. Esses achados ainda precisam ser confirmados.⁽²⁷⁾

VITAMINA D E TUMORES GINECOLÓGICOS

CÂNCER DE OVÁRIO

Os níveis reduzidos de vitamina D sérica foram observados em pacientes com carcinoma de ovário comparadas com a população geral.^(28,41) Mais recentemente, um estudo assinalou que níveis baixos de 25(OH)D3, a forma precursora da vitamina D, estavam associados com menores taxas de sobrevida em pacientes com carcinoma de ovário.⁽²⁹⁾

A ação da forma livre de vitamina D no corpo humano é mediada por diferentes proteínas, sendo as principais a VDBP (*vitamin D-binding protein*), o VDR (*vitamin D receptor*) e o RXR (*retinoid X receptor*). Evidências indicam que o polimorfismo em um único GC nucleotídeo no gene que codifica o VDR está associado com o carcinoma de ovário.^(30,41)

Em um estudo envolvendo 31.719 mulheres europeias, conduzido pelo Ovarian Cancer Association Consortium, demonstrou-se que mulheres com SNP (*single nucleotide polymorphism*) estavam associadas com menores níveis circulantes de vitamina D e aumento no risco para carcinoma de ovário de 1,54 (1.19, 2.01). Já mulheres com níveis mais baixos de vitamina D estavam associadas com maior susceptibilidade para câncer de ovário.⁽³¹⁾

Uma metanálise com 10 estudos prospectivos avaliando os níveis circulantes de vitamina D e câncer de ovário sugeriu uma redução do risco para 0.83 (0.63, 1.08) nas pacientes com níveis elevados de 25(OH)D.^(32,33) Em pacientes de altíssimo risco para câncer de ovário, como as com mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, a quimioprevenção com vitamina D poderia ser uma alternativa a considerar.⁽³⁴⁾ Existem evidências suficientes para se concluir que a endometriose aumenta o risco de carcinoma de ovário, especialmente, os tipos histológicos endometriode e de células claras.⁽³⁵⁾ Estudos de Agic et al.⁽³⁶⁾ revelam significativo aumento do VDR em

espécimens de endometriose, comparadas com tecidos normais, mas sem diferença significativa nos níveis de 25(OH)D3.

Outro estudo em mulheres brasileiras aponta que o polimorfismo genético do VDR não é um importante fator na patogênese da endometriose.^(37,38) Harris et al.⁽³⁹⁾ relatam uma relação inversa entre os níveis plasmáticos de 25(OH)D3 e o risco de endometriose. A concentração da proteína carregadora VDBP no fluido peritoneal em mulheres com endometriose é menor que em mulheres saudáveis, enquanto os níveis séricos se comportam de forma inversa.⁽⁴⁰⁾

O papel da suplementação de vitamina D na redução do risco de câncer ainda é motivo de controvérsias. Um estudo duplo-cego, randomizado com 2.303 mulheres, com média de idade de 65,2 anos, seguidas por um período de quatro anos, demonstrou redução no risco de câncer de 3.89% nos grupos com suplementação de vitamina D e cálcio *versus* 5.58% no grupo placebo, sem, contudo, atingir significância estatística: 1.69% [95% CI, -0.06% a 3.46%]; P = .06).⁽⁴¹⁾ Esse estudo recebeu críticas: a) o tempo de observação de quatro anos pode não ter sido suficiente para chegar a conclusões; b) houve um alto índice de pacientes que utilizaram agonistas e antagonistas de estrogênios no grupo placebo, o que pode ter influenciado nos resultados; c) as participantes do estudo tinham níveis médios de 25(OH)D acima da média da população geral. Dessa forma, ainda não é possível se obter conclusões desse estudo, mas a somatória de evidências do papel da vitamina D e seus análogos na carcinogênese e no risco de câncer é grande. Assim, é necessário que sejam feitos novos estudos para avaliar o papel da vitamina D em câncer ginecológico.

CONCLUSÃO

O papel da vitamina D e seus análogos na redução do risco de câncer é um tema de grande relevância atual. Estudos, a maioria em modelos experimentais, apontam nesse sentido, com nível II de evidência. Porém são necessários ensaios clínicos randomizados para avaliar o papel da vitamina D e seus análogos na prevenção e no tratamento de câncer.

REFERÊNCIAS

1. Narvaez CJ, Matthews D, LaPorta E, Simmons KM, Beaudin S, Welsh J. The impact of vitamin D in breast cancer: genomics, pathways, metabolism. *Front Physiol.* 2014; 5:213.

- 2.** Höbaus J, Thiem U, Hummel DM, Kallay E. Role of calcium, vitamin D, and the extrarenal vitamin D hydroxylases in carcinogenesis. *Anticancer Agents Med Chem.* 2013;13(1):20-35.
- 3.** Scott MG, Gronowski AM, Reid IR, Holick MF, Thadhani R, Phinney K. Vitamin D: the more we know, the less we know. *Clin Chem.* 2015;61(3): 462-5.
- 4.** Duffy MJ, Murray A, Synnott NC, O'Donovan N, Crown J. Vitamin D analogues: potential use in cancer treatment. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;112: 190-7.
- 5.** Feldman D, Krishnan AV, Swami S, Giovannucci E, Feldman BJ. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nat Rev Cancer.* 2014;14(5): 342-57.
- 6.** Hansen CM, Hamberg KJ, Binderup E, Binderup L. Seocalcitol (EB 1089): a vitamin D analogue of anti-cancer potential. Background, design, synthesis, pre-clinical and clinical evaluation. *Curr Pharm Des.* 2000;6(7): 803-28.
- 7.** Hansen CM, Binderup L, Hamberg KJ, Carlberg C. Vitamin D and cancer: effects of 1,25(OH)2D3 and its analogs on growth control and tumorigenesis. *Front Biosci.* 2001;6: D820-48.
- 8.** Prudencio J, Akutsu N, Benlimame N, Wang T, Bastien Y, Lin R, et al. Action of low calcemic 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 analogue EB1089 in head and neck squamous cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(10): 745-53.
- 9.** Ghous Z, Akhter J, Pourgholami MH, Morris DL. Inhibition of hepatocellular cancer by EB1089: in vitro and in vivo study. *Anticancer Res.* 2008;28(6A): 3757-61.
- 10.** Kasiappan R, Sun Y, Lungchukiet P, Quarni W, Zhang X, Bai W. Vitamin D suppresses leptin stimulation of cancer growth through microRNA. *Cancer Res.* 2014;74(21): 6194-204.
- 11.** Li Z, Jia Z, Gao Y, Xie D, Wei D, Cui J, et al. Activation of vitamin D receptor signaling downregulates the expression of nuclear FOXM1 protein and suppresses pancreatic cancer cell stemness. *Clin Cancer Res.* 2015;21(4): 844-53.
- 12.** Sharma K, Goehe RW, Di X, Hicks MA 2nd, Torti SV, Torti FM, et al. A novel cytostatic form of autophagy in sensitization of non-small cell lung cancer cells to radiation by vitamin D and the vitamin D analog, EB 1089. *Autophagy.* 2014;10(12): 2346-61.

- 13.** Li Z, Jia Z, Gao Y, Xie D, Wei D, Cui J, et al. Activation of vitamin D receptor signaling downregulates the expression of nuclear FOXM1 protein and suppresses pancreatic cancer cell stemness. *Clin Cancer Res.* 2015;21(4): 844-53.
- 14.** Dalhoff K, Dancey J, Astrup L, Skovsgaard T, Hamberg KJ, Lofts FJ, et al. A phase II study of the vitamin D analogue seocalcitol in patients with inoperable hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer.* 2003;89(2):252-7.
- 15.** Wahler J, So JY, Cheng LC, Maehr H, Uskokovic M, Suh N. Vitamin D compounds reduce mammosphere formation and decrease expression of putative stem cell markers in breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2015;148:148-55.
- 16.** Verlinden L, Verstuyf A, Van Camp M, Marcelis S, Sabbe K, Zhao XY, et al. Two novel 14-Epi-analogues of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ inhibit the growth of human breast cancer cells in vitro and in vivo. *Cancer Res.* 2000;60(10): 2673-9.
- 17.** Okamoto R, Delansorne R, Wakimoto N, Doan NB, Akagi T, Shen M, et al. Inecalcitol, an analog of 1 α ,25(OH)₂ D₃, induces growth arrest of androgen-dependent prostate cancer cells. *Int J Cancer.* 2012;130(10): 2464-73.
- 18.** Ma Y, Yu WD, Hidalgo AA, Luo W, Delansorne R, Johnson CS, et al. Inecalcitol, an analog of 1,25D₃, displays enhanced antitumor activity through the induction of apoptosis in a squamous cell carcinoma model system. *Cell Cycle.* 2013;12(5): 743-52.
- 19.** Medioni J, Deplanque G, Ferrero JM, Maurina T, Rodier JM, Raymond E, et al. Phase I safety and pharmacodynamic of inecalcitol, a novel VDR agonist with docetaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2014;20(17): 4471-7.
- 20.** Arensman MD, Nguyen P, Kershaw KM, Lay AR, Ostertag-Hill CA, Sherman MH, et al. Calcipotriol targets LRP6 to inhibit Wnt signaling in pancreatic cancer. *Mol Cancer Res.* 2015;13(11): 1509-19.
- 21.** Zittermann A, Ernst JB, Prokop S, Prokop S, Fuchs U, Dreier J, et al. Effect of vitamin D on all-cause mortality in heart failure (EVITA): a 3-year randomized clinical trial with 4000 IU vitamin D daily. *Eur Heart J.* 2017;38(29): 2279-86.
- 22.** Lefkowitz C, W Rabow M, E Sherman A, K Kiet T, Ruskin R, Chan JK, et al. Predictors of high symptom burden in gynecologic oncology outpatients: who

should be referred to outpatient palliative care? *Gynecol Oncol.* 2014;132(3): 698-702.

23. Ma Y, Johnson CS, Trump DL. Mechanistic insights of vitamin D anticancer effects. *Vitam Horm.* 2016;100: 395-431.

24. Krishnan AV, Swami S, Feldman D. The potential therapeutic benefits of vitamin D in the treatment of estrogen receptor positive breast cancer. *Steroids.* 2012;77(11): 1107-12.

25. Krishnan AV, Swami S, Feldman D. Vitamin D and breast cancer: inhibition of estrogen synthesis and signaling. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;121(1-2): 343-8.

26. Santos-Martínez N, Díaz L, Ordaz-Rosado D, García-Quiroz J, Barrera D, Avila E, et al. Calcitriol restores antiestrogen responsiveness in estrogen receptor negative breast cancer cells: a potential new therapeutic approach. *BMC Cancer.* 2014;14: 230.

27. Stambolsky P, Tabach Y, Fontemaggi G, Weisz L, Maor-Aloni R, Siegfried Z, et al. Modulation of the vitamin D3 response by cancer-associated mutant p53. *Cancer Cell.* 2010;17(3): 273-85.

28. Bakhru A, Mallinger JB, Buckanovich RJ, Griggs JJ. Casting light on 25-hydroxyvitamin D deficiency in ovarian cancer: a study from the NHANES. *Gynecol Oncol.* 2010;119(2): 314-8.

29. Walentowicz-Sadlecka M, Grabiec M, Sadlecki P, Gotowska M, Walentowicz P, Krintus M, et al. 25(OH)D3 in patients with ovarian cancer and its correlation with survival. *Clin Biochem.* 2012;45(18):1568-72.

30. Mostowska A, Sajdak S, Pawlik P, Lianeri M, Jagodzinski PP. Vitamin D receptor gene BsmI and FokI polymorphisms in relation to ovarian cancer risk in the Polish population. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2013;17(3):183-7.

31. Ong JS, Cuellar-Partida G, Lu Y, Australian Ovarian Cancer Study, Fasching PA, Hein A, et al. Association of vitamin D levels and risk of ovarian cancer: a Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol.* 2016;45(5): 1619-30.

32. Yin L, Grandi N, Raum E, Haug U, Arndt V, Brenner H. Meta-analysis: circulating vitamin D and ovarian cancer risk. *Gynecol Oncol.* 2011;121(2):369-75. Review.

- 33.** Mondul AM, Weinstein SJ, Layne TM, Albanes D. Vitamin D and cancer risk and mortality: state of the science, gaps, and challenges. *Epidemiol Rev.* 2017;39(1): 28-48.
- 34.** Tschernichovsky R, Goodman A. Risk-reducing strategies for ovarian cancer in BRCA mutation carriers: a balancing act. *Oncologist.* 2017;22(4): 450-9.
- 35.** Heidemann LN, Hartwell D, Heidemann CH, Jochumsen KM. The relation between endometriosis and ovarian cancer - a review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014;93(1):20-31.
- 36.** Agic A, Xu H, Altgassen C, Noack F, Wolfler MM, Diedrich K, et al. Relative expression of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor, vitamin D 1 alpha-hydroxylase, vitamin D 24-hydroxylase, and vitamin D 25-hydroxylase in endometriosis and gynecologic cancers. *Reprod Sci.* 2007;14(5): 486-97.
- 37.** Vilarino FL, Bianco B, Christofolini DM, Lerner TG, Barbosa CP.[Analysis of VDR gene polymorphism Fok1 in infertile women with endometriosis]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2011;33(2): 65-9. Portuguese.
- 38.** Vilarino FL, Bianco B, Lerner TG, Teles JS, Mafra FA, Christofolini DM,et al. Analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms in women with and without endometriosis. *Hum Immunol.* 2011;72(4): 359-63.
- 39.** Harris HR, Chavarro JE, Malspeis S, Willett WC, Missmer SA. Dairy-food, calcium, magnesium, and vitamin D intake and endometriosis: a prospective cohort study. *Am J Epidemiol.* 2013;177(5): 420-30.
- 40.** Borkowski J, Gmyrek GB, Madej JP, Nowacki W, Goluda M, Gabry M, et al. Serum and peritoneal evaluation of vitamin D-binding protein in women with endometriosis. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2008;62:103-9.
- 41.** Lappe J, Watson P, Travers-Gustafson D, Recker R, Garland C, Gorham E,et al. Effect of vitamin D and calcium supplementation on cancer incidence in older women: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;317(12):1234-43.

CAPÍTULO 7

VITAMINA D EM DOENÇAS REUMATOLÓGICAS

Diogo Domiciano¹

Charles Heldan de Moura Castro²

¹Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

²Hospital São Paulo, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Como citar:

Domiciano D, Castro CH. Vitamina D em doenças reumatológicas. In: A importância da vitamina D na saúde da mulher. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria; 2017. Cap. 7, p.57-66. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO; no.14/Comissão Nacional Especializada em Osteoporose)

RESUMO

A deficiência grave de vitamina D resulta em raquitismo em crianças e osteomalácia em adultos. Os efeitos benéficos no sistema musculoesquelético e em certas funções fisiológicas são bem-compreendidos. Evidências adicionais em anos recentes suportam potencial papel positivo da vitamina D fora do tecido ósseo. Entre eles, possíveis efeitos sobre a imunidade, risco de infecções, função neuromuscular e prevenção de quedas. Doses adequadas de suplementação de vitamina D em populações com deficiência apresentaram resultados favoráveis. Embora as evidências acumuladas apoiem as associações entre a suficiência de vitamina D e as funções físicas e mentais melhoradas, não existe literatura definitiva baseada em ensaios clínicos randomizados bem-desenhados. A maioria dos estudos aponta efeitos protetores significativos da vitamina D quando a concentração sérica de 25(OH)₂D é maior ou igual a 30 ng/mL e é mantida em longo prazo.

Descritores

Vitamina D; Doenças reumáticas; Imunidade

Highlights

- Existe a possibilidade de efeitos extraesqueléticos da Vitamina D, que se baseia na evidência da expressão do receptor da vitamina D (VDR) em diversos tecidos;

- Evidências apontam para um potencial efeito da vitamina D na fisiologia neuromuscular e prevenção de quedas, na imunidade inata e proteção contra infecções;
- Há evidências epidemiológicas de que baixo status de vitamina D está relacionado com a gravidade de várias doenças autoimunes, entretanto há limitada evidência correlacionando doença autoimune e suplementação de vitamina D;
- À luz do conhecimento atual, ainda, é preciso compreender completamente a utilidade clínica da vitamina D para seus efeitos benéficos extraesqueléticos.

INTRODUÇÃO

Além do bem-estabelecido papel da vitamina D no osso, existe a possibilidade de efeitos extraesqueléticos que se baseia na evidência da expressão do receptor da vitamina D (VDR) em tecidos como músculo, pele, placenta, mama, próstata, cólon e células do sistema imune, além da identificação da enzima 1α -hidroxilase, a enzima que transforma a vitamina D em sua forma ativa $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ – calcitriol –, em tecidos extrarrenais. Estudos reportaram que a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, por meio da sua atividade transcricional, foi capaz de regular genes envolvidos no controle da proliferação, apoptose e angiogênese em diversos tecidos. A grande questão ainda a ser estabelecida é o real significado biológico da presença do VDR e da 1α -hidroxilase nos diferentes tecidos. Em reumatologia, é de interesse o estudo do potencial papel da vitamina D na fisiologia neuromuscular e prevenção de quedas, na imunidade inata e proteção contra infecções e no capítulo das doenças reumáticas autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico (LES) e artrite reumatoide (AR) (Figura 1). ^(1,2)

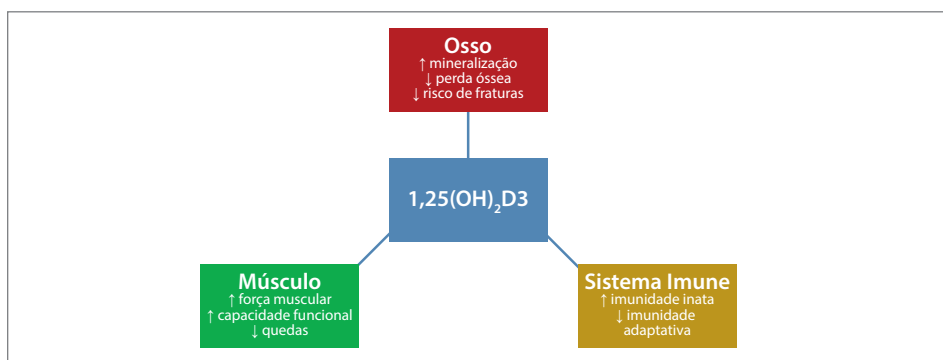


Figura 1. Vitamina D em Reumatologia

1. FUNÇÃO NEUROMUSCULAR E QUEDAS

O receptor de vitamina D parece ser expresso em tecido muscular humano. As ações mais estudadas da vitamina D são aquelas mediadas pelo VDR como receptor nuclear (genômicas), incluindo o estímulo da expressão da proteína ligadora do cálcio (calbindina) na fibra muscular e o aumento da síntese de proteínas, especialmente, nas fibras musculares de contração rápida (tipo II), importantes para a prevenção de quedas.⁽²⁾ Em um estudo brasileiro com 705 idosos residentes em comunidade, a persistência de concentrações séricas de $25(\text{OH})_2\text{D}_3 < 20 \text{ ng/ml}$, após 4 anos de seguimento, foi associada com maior risco de quedas recorrentes.⁽³⁾ Melhoras significativas da força de músculos extensores de joelho em 16,4% e de flexores do quadril em 26,4% foram observadas com a suplementação oral de vitamina D (150.000 UI mensais nos primeiros dois meses e 90.000 UI por mês nos quatro meses seguintes) a idosos brasileiros institucionalizados.⁽⁴⁾ Uma meta-análise demonstrou que a suplementação de vitamina D foi associada a uma redução global (14%) do risco de quedas em idosos, sendo o efeito mais robusto naqueles com concentrações basais mais baixas de $25(\text{OH})\text{D}$ (deficientes: 50% vs. não deficientes: 10%).⁽⁵⁾ A maioria dos estudos relata que a redução do risco de quedas se torna significativa a partir de concentrações séricas de $25(\text{OH})_2\text{D}_3 > 25\text{-}30\text{ng/ml}$.⁽⁶⁾

Por sua vez, esses benefícios foram questionados em outros estudos. Um *bolus* anual de 500.000 UI de vitamina D aumentou o risco de quedas, mormente, nos primeiros 3 meses após a suplementação.⁽⁷⁾ Da mesma forma, 100.000 UI a cada 4 meses, por 5 anos, reduziu significativamente o risco de qualquer nova fratura em 22%, mas não reduziu o risco de quedas.⁽⁸⁾ O estudo ViDA, recentemente, não demonstrou benefício da administração de 100.000 UI de colecalciferol mensais na redução da incidência de quedas e fraturas em mais de 5.000 indivíduos, seguidos por uma média de 3,5 anos.⁹ Esses autores aventam algumas hipóteses para explicar tais resultados negativos: a forma de administração da vitamina D – anual, trimestral ou mesmo mensal –, em doses elevadas, o que poderia levar à hipercalcemia; o baixo aporte de cálcio na maioria dos estudos ($<1.000 \text{ mg/dia}$); a possível regulação gênica pela vitamina D variável de acordo com a dose e forma de administração (semelhante ao que ocorre com o PTH administrado sob forma contínua vs. cíclica intermitente); a melhora da capacidade funcional do indivíduo, que se torna fisicamente mais ativo e, assim, mais exposto a quedas.⁽⁷⁻⁹⁾

Independente de alguns resultados controversos, é possível inferir, portanto, que:

- em todos os estudos, indivíduos com concentrações muito baixas de $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ apresentaram maior risco de quedas e fraturas;

- a suplementação de vitamina D, particularmente, combinada à administração de cálcio, parece reduzir a incidência de quedas, especialmente, nos indivíduos com $25(\text{OH})_2\text{D}_3 < 20\text{ng/mL}$;
- dose diária ou semanal via oral é preferida;
- o alvo terapêutico de $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sérica para prevenção de quedas parece ser semelhante ao de prevenção de fraturas ($>30\text{ng/mL}$).

2. DOENÇAS REUMÁTICAS AUTOIMUNES

A vitamina D tem sido alvo de um grande número de estudos pelas suas potenciais propriedades imunomoduladoras, desse modo, contribuindo para autotolerância e melhora da resposta imune.⁽¹⁰⁾ Algumas evidências clínicas, epidemiológicas e experimentais indicam um possível papel da deficiência de vitamina D no desenvolvimento de doenças como lúpus eritematoso sistêmico (SLE), diabetes mellitus tipo 1 (DM1), esclerose múltipla (EM) e artrite reumatoide (AR).⁽¹⁰⁾

O receptor da vitamina D (VDR) está presente em várias células do sistema imune inato (macrófagos e células dendríticas) e do sistema imune adaptativo (linfócitos T CD4 +, T CD8 +, B e natural killers). Além disso, essas células expressam a enzima 1- α -hidroxilase e têm a capacidade de converter $25(\text{OH})_2\text{D}_3$ em $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.⁽¹¹⁾

2.1. Vitamina D e Imunidade Inata

O sistema imune inato é a primeira linha de defesa contra infecções, responsável pelo rápido reconhecimento e eliminação de patógenos invasores. A ativação de receptores Toll-like (TLR; receptores de reconhecimento de patógeno) em monócitos leva à síntese de peptídeos com ações antimicrobianas, como a catelicidina humana, molécula expressa em neutrófilos, monócitos, células dendríticas, linfócitos, células natural *killers* (NK) e epiteliais. Ela se liga à superfície bacteriana e leva a um distúrbio da sua homeostase, apresentando ampla atividade antibacteriana contra bactérias gram-negativas e gram-positivas.⁽¹²⁾

Acredita-se que a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ seja um regulador importante da síntese de catelicidina e outras defensinas.⁽¹⁰⁾ Os mecanismos envolvem a estimulação dos receptores do tipo Toll 2 (TLR2). Em modelos de tuberculose, por exemplo, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ estimula a expressão de catelicidina, que está associada à morte do *Mycobacterium tuberculosis* mediada por monócitos.⁽¹²⁾ Em queratinócitos,

1,25(OH)₂D₃ aumenta a atividade antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus*.
⁽¹³⁾ A ação moduladora da vitamina D em macrófagos foi demonstrada, *in vivo*, mediante o aumento da expressão do VDR e da 1- α -hidroxilase observado nessas células, acompanhado por aumento da liberação de radicais livres e quimiocinas.
⁽¹⁴⁾ Embora esses dados sugiram um papel regulador da vitamina D sobre a imunidade inata, não há dados que confirmem que a suplementação de vitamina D em humanos reduziria a incidência de infecções.⁽¹⁵⁾

2.2. Vitamina D e Imunidade Adaptativa

Enquanto no sistema imune inato a ação da 1,25(OH)₂D₃ é estimulatória, sua atuação na resposta imune adaptativa parece ser predominantemente supressora. *In vitro*, a vitamina D suprime a proliferação de células T de memória e atua sobre a polarização da resposta dos linfócitos T auxiliares (T helper- Th), assim, bloqueando a diferenciação de Th1 e, por conseguinte, inibindo a produção de citocinas inflamatórias como IL-2 e IFN γ e favorecendo a diferenciação de Th2 e produção de citocinas anti-inflamatórias como IL-4.^(10,16) *In vitro*, 1,25(OH)₂D₃ é capaz de suprimir, também, a resposta Th17, bem como a diferenciação de linfócitos B.⁽²²⁾ Ademais, é capaz de induzir transcrição de Foxp3 (forkhead/fator de transcrição P3), que é o principal fator envolvido no desenvolvimento e na função das células linfócitos TCD4 + CD25 + Foxp3 + reguladoras (Treg), células importantes para a inibição da inflamação.⁽¹⁷⁾

A figura 2 resume essas ações da vitamina D no sistema imune.

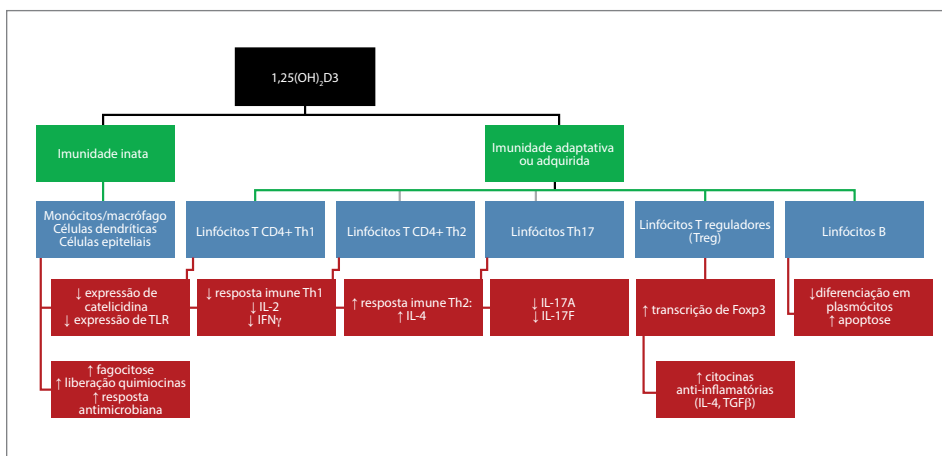


Figura 2. Principais mecanismos de ação da 1,25(OH)₂D₃ no sistema imune

3.2.1. Lúpus eritematoso sistêmico

A maioria dos estudos que examinou a associação entre LES e vitamina D é transversal, o que limita a interpretação dos seus achados, visto que há fatores de confusão que precisam ser levados em conta, especialmente, IMC, medicamentos e função renal.⁽¹⁸⁾ Alguns autores apontam um baixo *status* de vitamina D como fator de risco para o aparecimento de LES. Outros autores encontraram uma correlação inversa entre as concentrações séricas de vitamina D e atividade do lúpus.⁽¹⁹⁾ Em 2010, um estudo de coorte prospectiva envolvendo 60 pacientes não demonstrou associação significativa entre 25(OH)D sérica e atividade de doença.⁽²⁰⁾ Em um ensaio clínico recente, Petri et al. analisaram a suplementação de 50.000 UI semanais de vitamina D2 para 1.006 pacientes com LES, seguidos por aproximadamente 2,5 anos. Houve queda significativa (2%) na relação proteína/creatinina urinárias naqueles pacientes com maiores valores de 25(OH)D sérica ao final do estudo, correspondendo a uma redução de 15% na probabilidade de ter uma relação proteinúria/creatininúria $\geq 0,5$. A melhora na proteinúria, mesmo que modesta, pode ter implicações clínicas relevantes, visto que proteinúria persistente em pacientes com LES contribui para aumento do risco de doença renal crônica. Além disso, foi observada uma associação significativa entre aumento das concentrações séricas de vitamina D e nível de atividade de doença avaliada entre os pacientes com os níveis séricos de 25(OH)D abaixo de 40 ng/ml no início do estudo, embora a relevância clínica deste achado tenha sido modesta. Aumento de 20 ng/ml na concentração de 25(OH)D foi associado à diminuição de 21% na probabilidade de apresentar elevada atividade de doença ao final do estudo. O aumento da 25(OH)D não teve efeito sobre a atividade de doença em pacientes que já tinham 25(OH)D >40 ng/ml antes da suplementação.⁽²¹⁾

Um estudo brasileiro conduzido em 40 pacientes com LES juvenil evidenciou uma melhora significativa nos índices de atividade SLEDAI e ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement), em pacientes com LES juvenil que receberam suplementação de vitamina D (50.000 UI semanais), ao final de 6 meses. Ademais, deu-se redução significativa da fadiga nesse grupo de pacientes.⁽²²⁾

A evidência de uma associação causal entre vitamina D e risco de lúpus ou atividade da doença é reforçada pela constatação de uma associação de LES com polimorfismos em genes relacionados à vitamina D. Vários polimorfismos do gene do VDR têm sido associados com a atividade do lúpus. Uma revisão sistemática encontrou associação bastante significativa entre o polimorfismo BsmI do alelo B e susceptibilidade a LES em asiáticos (OR 3,58; IC 95% 1,41-9,13).⁽²³⁾

Apesar dessas evidências positivas, ainda, não é possível ter certeza quanto ao papel dos agonistas do receptor de vitamina D mediante a suplementação no manejo do LES. Mais estudos prospectivos, robustos, são necessários para fortalecer essas evidências. Atualmente, a suplementação de vitamina D é indicada, primariamente, para a prevenção e o tratamento da perda óssea e redução do risco de fraturas por osteoporose, cujo risco está reconhecidamente aumentado em pacientes com LES.

3.2.2. Artrite reumatoide

Correlação inversa da gravidade dos sintomas articulares na AR e *status* de vitamina D tem sido reportada na literatura médica recente. *In vitro*, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ parece inibir a proliferação de linfócitos T e aumentar a apoptose de linfócitos T autorreativos em pacientes com AR.^(10,24) Cutolo et al. reportaram que maior grau de atividade de doença ocorre no inverno, coincidindo com as menores concentrações de vitamina D. Além disso, em populações suscetíveis, a suplementação oral de vitamina D reduziu o risco de desenvolver AR e minimizou a atividade de doenças naqueles indivíduos que já eram acometidos pela doença.⁽²⁵⁾

Uma meta-análise de ensaios clínicos envolvendo 1.143 pacientes e 963 controles evidenciou que pacientes com AR apresentaram valores mais baixos de 25(OH)D, maior prevalência de deficiência de vitamina D (55,2% vs. 33,2%), bem como uma correlação negativa entre 25(OH)D sérica e grau de atividade de doença medida pelo DAS28 (*Disease Activity Index*).⁽²⁶⁾

Como ocorre no LES, os achados sobre a correlação de AR e as concentrações sanguíneas de 25(OH)D são conflitantes,⁽²⁷⁾ provavelmente, devido a discrepâncias entre as metodologias dos estudos em relação à população estudada, à análise estatística, às ferramentas de avaliação da atividade de doença e ao tamanho da amostra.

Baixo *status* de vitamina D, também, já foi descrito em outras doenças reumáticas autoimunes, como a artrite psoriásica, espondilite anquilosante, doença de Behcet e síndrome de Sjögren.⁽²⁸⁾

CONCLUSÃO

A Vitamina D parece ser importante para a função neuromuscular, e há evidências sugerindo um efeito benéfico da sua suplementação sobre o risco de quedas, especialmente, em idosos frágeis. A vitamina D é um hormônio com propriedades imunomoduladoras, por isso, capaz de intensificar a resposta imune inata e induzir

autotolerância na resposta imune adquirida. Há evidências epidemiológicas de que baixo *status* de vitamina D está relacionado com a gravidade de várias doenças autoimunes, entretanto há limitada evidência correlacionando doença autoimune e suplementação de vitamina D. À luz do conhecimento atual, ainda, é preciso compreender completamente a utilidade clínica da vitamina D para seus efeitos benéficos extraesqueléticos no que se refere à melhor dosagem, ao tempo de tratamento e ao alvo terapêutico ideal para alcançar esses efeitos. Com relação ao tratamento de doenças autoimunes, faz-se importante ressaltar que a vitamina D exerceria um papel coadjuvante, e não protagonista. A suplementação deve ser oferecida paralelamente ao tratamento imunossupressor habitual indicado para a doença.

REFERÊNCIAS

1. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* 2012;33(3):456-92.
2. Bischoff HA, Borchers M, Gudat F, Duermueller U, Theiler R, Stähelin HB, et al. In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in human skeletal muscle tissue. *Histochem J.* 2001;33(1):19-24.
3. Machado KL, Domiciano DS, Machado LG, Lopes JB, Figueiredo CP, Takayama L, et al. Persistent hypovitaminosis D and loss of hip bone mineral density over time as additional risk factors for recurrent falls in a population-based prospective cohort of elderly persons living in the community. The São Paulo Ageing & Health (SPAH) Study. *Osteoporos Int.* 2015;26(5):1535-42.
4. Moreira-Pfrimer LD, Pedrosa MA, Teixeira L, Lazaretti-Castro M. Treatment of vitamin D deficiency increases lower limb muscle strength in institutionalized older people independently of regular physical activity: a randomized double-blind controlled trial. *Ann Nutr Metab.* 2009;54(4):291-300.
5. Murad MH, Elamin KB, Abu Elnour NO, Elamin MB, Alkatib AA, Fatourechi MM, et al. Clinical review: The effect of vitamin D on falls: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(10):2997-3006.
6. 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.

7. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, Nicholson GC. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303(18):1815-22. Erratum in: *JAMA*. 2010;303(23):2357.
8. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomized double blind controlled trial. *BMJ*. 2003;326(7387):469.
9. Khaw KT, Stewart AW, Waayer D, Lawes CM, Toop L, Camargo Jr CA, Scraag R. Effect of monthly high-dose vitamin D supplementation on falls and non-vertebral fractures: secondary and post-hoc outcomes from the randomised, double-blind, placebo-controlled ViDA trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(6):438-47.
10. Delvin E, Souberbielle JC, Viard JP, Salle B. Role of vitamin D in acquired immune and autoimmune diseases. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2014;51(4):232-47.
11. Mora JR, Iwata M, von Adrian UH. Vitamin effect on the immune system: vitamins A and D take the stage. *Nature Rev Immunol* 2008;5:685-98.
12. White, J.H. Vitamin D as an inducer of cathelicidin antimicrobial peptide expression: Past, present and future. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*. 2010;121:234–238.
13. Schaubert, J, Dorschner RA, Yamasaki K, Brouha B, Gallo RL. Control of the innate epithelial antimicrobial response is cell-type specific and dependent on relevant microenvironmental stimuli. *Immunology*. 2006;118(4):509-19.
14. Nelson CD, Reinhardt TA, Betz DC, Lippolis JD. In vivo activation of the intracrine vitamin D pathway in innate immune cells and mammary tissue during bacterial infection. *PLoS One*. 2010;5(11):e15469.
15. Yamshchikov AV, Desai NS, Blumberg HM, Ziegler TR, Tangpricha V. Vitamin D for treatment and prevention of infectious diseases: a systematic review of randomized controlled trials. *Endocr Pract*. 2009;15(5):438-49.
16. Peelen E, Knippenberg S, Muris AH, Thewissen M, Smolders J, Tervaert JW, et al. Effects of vitamin D on the peripheral adaptive immune system: a review. *Autoimmun Rev*. 2011;10(12):733-43.
17. Joshi S, Pantalena LC, Liu XK, Gaffen SL, Liu H, Rohowsky-Kochan C, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 ameliorates Th17 autoimmunity via transcriptional modulation of interleukin-17A. *Mol Cell Biol*. 2011;;31(17):3653-69.

- 18.** Sahebari M, Nabavi N, Salehi M. Correlation between serum 25(OH)D values and lupus disease activity: an original article and a systematic review with meta-analysis focusing on serum VitD confounders. *Lupus*. 2014;23(11):1164-77.
- 19.** Toloza SM, Cole DE, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB. Vitamin D insufficiency in a large female SLE cohort. *Lupus*. 2010;19(1):13-9.
- 20.** Ruiz-Irastorza G, Gordo S, Olivares N, Egurbide MV, Aguirre C. Changes in vitamin D levels in patients with systemic lupus erythematosus: Effects on fatigue, disease activity, and damage. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(8):1160-5.
- 21.** Petri M, Bello KJ, Fang H, Magder LS. Vitamin D in systemic lupus erythematosus: modest association with disease activity and the urine protein-to-creatinine ratio. *Arthritis Rheum*. 2013;65(7):1865-71.
- 22.** Lima GL, Paupitz J, Aikawa NE, Takayama L, Bonfa E, Pereira RM. Vitamin D supplementation in adolescents and young adults with juvenile systemic lupus erythematosus for improvement in disease activity and fatigue scores: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(1):91-8.
- 23.** Lee YH, Bae SC, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Associations between vitamin D receptor polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 2011;38(6):3643-51.
- 24.** Gatenby P, Lucas R, Swaminathan A. Vitamin D deficiency and risk for rheumatic diseases: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(2):184-91.
- 25.** Cutolo M, Otsa K, Laas K, Yprus M, Lehtme R, Secchi ME, et al. Circannual vitamin d serum levels and disease activity in rheumatoid arthritis: Northern versus Southern Europe. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(6):702-4.
- 26.** Lee YH, Bae SC. Vitamin D level in rheumatoid arthritis and its correlation with the disease activity: a meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(5):827-33.
- 27.** Lin J, Liu J, Davies ML, Chen W. Serum Vitamin D Level and Rheumatoid Arthritis Disease Activity: Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(1):e0146351.
- 28.** Gatenby P, Lucas R, Swaminathan A. Vitamin D deficiency and risk for rheumatic diseases: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(2):184-91.

CAPÍTULO 8

DIAGNÓSTICO DA HIPOVITAMINOSE D

Maria Celeste Osorio Wender¹

¹Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

Como citar:

Wender MC. Diagnóstico da hipovitaminose D. In: A importância da vitamina D na saúde da mulher. São Paulo: Federação das Associações Brasileiras de Ginecologia e Obstetria; 2017. Cap.8, p. 67-73 (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO; no.14/Comissão Nacional Especializada em Osteoporose).

RESUMO

A hipovitaminose D é altamente prevalente em todo o mundo. Estudos relatam elevada prevalência dessa doença em várias regiões geográficas, inclusive, no Brasil, podendo acometer mais de 90% dos indivíduos, dependendo da população estudada. Apesar da grande prevalência de hipovitaminose D, há consenso sobre a não recomendação de se fazer rastreamento populacional. A 25(OH)D é a principal forma circulante da vitamina D, com uma meia-vida de 2 a 3 semanas, e o melhor indicador para monitorar o estado da vitamina D. O valor considerado como suficiência de vitamina D para a saúde óssea é controverso. A Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia havia proposto valor de referência de 30 ng/mL, porém recentemente tem sido considerado valor de 20ng/ml como adequado para população geral saudável e permanecendo valores acima de 30ng/ml para pacientes de risco para hipovitaminose D.

Descritores

Vitamina D; Hipovitaminose; Dosagem da 25(OH)D

Highlights

- A hipovitaminose D é altamente prevalente e constitui um problema de saúde pública em todo o mundo.
- A avaliação laboratorial deve ser realizada por meio da mensuração da 25(OH)D e devem ser considerados indivíduos com risco para deficiência de vitamina D.

INTRODUÇÃO

Apesar de vivermos em um país ensolarado, sabemos que a hipovitaminose D é frequente no Brasil. A hipovitaminose D é altamente prevalente e constitui um problema de saúde pública em todo o mundo. Estudos mostram uma elevada prevalência dessa doença em várias regiões geográficas, incluindo o Brasil. Pode acometer mais de 90% dos indivíduos, dependendo da população estudada.⁽¹⁾ Devido à relevância do tema Vitamina D, entendemos a importância de se definir de que maneira e em quais situações o gineco-obstetra deve se preocupar em fazer o diagnóstico da hipovitaminose D.

É muito raro hoje na maioria dos países desenvolvidos ocorrer uma deficiência de vitamina D sintomática, caracterizada por raquitismo ou osteomalácia, com hipocalcemia ou hipofosfatemia. Entretanto a ocorrência de hipovitaminose D subclínica ocorre com frequência, podendo associar-se a osteoporose, maior risco de quedas e possivelmente de fraturas.⁽²⁾ A deficiência e insuficiência de vitamina D é um problema de saúde global, que afeta mais de 1 bilhão de crianças e adultos no mundo inteiro.⁽³⁾ Além dos efeitos bem reconhecidos da vitamina D e sua importância no adequado metabolismo do cálcio e massa óssea, há associação de hipovitaminose D com uma série de doenças crônicas e agudas, como doenças auto-imunes, infecciosas, cardiovascular, neoplasias, DM tipo II e doenças neurológicas.⁽³⁾

A deficiência de vitamina D é mais comum do que anteriormente se pensava. O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) relata que a porcentagem de adultos que alcança a suficiência de vitamina D definida por 25 (OH) D de pelo menos 30 ng / mL (para converter em nmol / L, multiplicar por 2.496) diminuiu de cerca de 60% em 1988-1994 para aproximadamente 30% em 2001 - 2004 em brancos e de cerca de 10% para aproximadamente 5% em afro-americanos durante o mesmo período. Além disso, mais pessoas foram consideradas graves deficientes em vitamina D [25 (OH) D <10 ng / mL]. Mesmo quando se utiliza uma definição conservadora de deficiência de vitamina D, muitas pacientes rotineiramente encontradas na prática clínica terão hipovitaminose D.⁽⁴⁾

Segundo Holick,⁽⁵⁾ é desnecessário dosar a vitamina D de todos, sendo mais custo efetivo a fortificação de alimentos com vitamina D, o emprego de suplementos de vitamina D e uma exposição solar cuidadosa.

QUEM DEVE SER AVALIADO?

Apesar da grande prevalência de hipovitaminose D, há consenso sobre a não recomendação de se fazer rastreamento populacional.⁽¹⁻¹¹⁾ Não há evidência de benefício deste

tipo de rastreamento em toda a população. Para que isto fosse recomendado, seria necessário uma demonstração de uma efetividade e de relação custo-benefício, baseada em demonstração inequívoca de benefícios sobre importantes desfechos de saúde. Assim sendo, é prematuro recomendar rastreamento populacional neste momento.

Entretanto, a dosagem da 25 (OH) D está indicada naquelas pacientes com alto risco de deficiência de vitamina D (Quadro 1). Outros fatores que representam risco para hipovitaminose D são desnutrição e falta de exposição solar. Segundo a Sociedade Brasileira de Endocrinologia (SBEN),⁽⁶⁾ as candidatas à mensuração seriam: pacientes com quadro de raquitismo ou osteomalácia, portadoras de osteoporose, idosas com história de quedas e fraturas, obesas, grávidas e lactentes de risco para hipovitaminose D, pacientes com síndromes de má-absorção (fibrose cística, doença inflamatória intestinal, doença de Crohn, cirurgia bariátrica), insuficiência renal ou hepática, hiperparatireoidismo, medicações que interfiram no metabolismo da vitamina D (anticonvulsivantes, glicocorticoides, antifúngicos, antirretrovirais, colestiramina, orlistat), doenças granulomatosas e linfomas. Além disso, é importante ressaltar que toda a condição que limite a exposição solar pode potencialmente causar hipovitaminose D e podem ser acrescentados à lista indivíduos mulheres em regime de fotoproteção e usuárias de vestimenta religiosa (véu, burca, paramentos, batina).

Quadro 1. Quais mulheres deve fazer a dosagem da 25 (OH) D

Osteoporose
Osteomalácia ou raquitismo
Idosas com história de fraturas sem trauma ou quedas
Obesas
Síndromes de mal-absorção (fibrose cística, doença inflamatória intestinal, Crohn, pós cirurgia bariátrica, enterite actínica)
Hiperparatireoidismo
Doença renal crônica
Uso de medicamentos como glicocorticoides, antiretrovirais, anticonvulsivantes, antifúngicos e colestiramina
Doenças granulomatosas (sarcoidose, tuberculose)
Alguns linfomas

Modificado de: Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(7):1911-30.⁽⁵⁾

O QUE E COMO DEVE SER DOSADO?

A 25 (OH) D é a principal forma circulante da vitamina D, com uma meia-vida de 2 a 3 semanas, e o melhor indicador para monitorar o estado da vitamina D. A meia-vida da 1,25 (OH)₂ D é de somente 4 horas, e circula em concentração mil vezes inferior

a 25(OH)D, e por sofrer regulação do PTH, pode apresentar-se em valores normais mesmo em quadros de hipovitaminose (com hiperparatireoidismo secundário).^(1-4,9,10)

Do ponto de vista do diagnóstico, ao medir a concentração de 25 (OH) D, o ritmo circanual deste metabólito deve ser considerado para evitar repercussões no diagnóstico de insuficiência ou deficiência de vitamina D. Por exemplo, em uma paciente com valores de verão / outono ligeiramente acima do limite mínimo sugerido pela IOM ou Endocrine Society, os valores de inverno / primavera provavelmente cairão abaixo do intervalo desejável. No entanto, com exceção das diretrizes australianas,⁽⁷⁾ os intervalos de referência atuais para este metabólito não incluem variação sazonal. Em vez disso, uma única medida tomada em qualquer época do ano é usada para extrapolar o status de vitamina D do paciente ao longo do ano.⁽⁵⁾ A medição precisa das concentrações de vitamina D é difícil, e existem grandes variações entre as diferentes metodologias de ensaio. Tais variações dependem de diversos fatores: diferentes métodos de extração de vitamina D, reação cruzada de anticorpos com epímeros e / ou outros metabólitos de vitamina D e presença de compostos isobáricos ou interferências matriciais.^(8,10-12) Os ensaios podem ser divididos em duas categorias principais: 1) ensaios baseados na separação cromatográfica, sendo a mais popular a cromatografia líquida - espectrometria de massa (LC / MS) ou cromatografia líquida - espectrometria de massa em tandem (LC-MS / MS), e 2) métodos não cromatográficos baseados na ligação de anticorpos ou proteínas, tais como imunoensaios. Os ensaios baseados em cromatografia são mais consistentes e precisos do que os métodos baseados em anticorpos.⁽⁸⁾ É descrito que os exames para dosar a 25 (OH) D podem produzir resultados diferentes com a variação inter-ensaio que atinge até 25% (em níveis séricos mais baixos) e variação intra-ensaio atingindo 10%.⁽¹⁰⁾

A fim de promover a padronização da medição laboratorial e reduzir a variabilidade da medição da vitamina D, em 2010, o Órgão de Suplementos Dietéticos (ODS) do Instituto Nacional de Saúde dos EUA (NIH) organizou o Programa de Padronização de Vitamina D (VDSP). Este Programa também envolve o Instituto Nacional de Padrões e Tecnologia (NIST), os Centros para o Controle e Prevenção de Doenças (CDC), o Plano de Avaliação de Qualidade Externa da Vitamina D (DEQAS), o College of American Pathologists (CAP), o Sociedade americana de Química Clínica (AACC) e a Federação Internacional de Química Clínica e Medicina de Laboratório (IFCC). O VDSP está agora monitorando o desempenho, acreditando laboratórios envolvidos em ensaios de vitamina D e desenvolvendo um sistema de procedimento de medição de referência padrão (SRMP) que consiste em um conjunto de componentes e procedimentos que podem ser usados para calibrar o laboratório clínico de maneira similar aos Materiais de Referência Padrão (SRMs) produzidos pelo NIST.⁽⁸⁾ Na mesma linha, o CDC fornece um programa de

certificado de padronização de vitamina D e publica uma lista dos fabricantes / laboratórios que passaram com sucesso o critério de desempenho ($\pm 5\%$ de variabilidade média e imprecisão geral de $<10\%$ na faixa de 8,8 a 100 ng/ml para o total de 25 (OH) D).

Os exames que usam a técnica de radioimunoensaio mede níveis totais de vitamina D (D2 + D3), enquanto a cromatografia líquida e a espectroscopia de massa em tandem relatam D2 e D3 separadamente. As variabilidades inter e intra-ensaios podem ser levados em consideração quando acompanhamos uma paciente ao longo do tempo. Parte da variação pode ser explicada pelo fato de que os ensaios têm diferentes afinidades para a vitamina D2 e D3, o que pode levar a níveis mais baixos medidos de vitamina D sérica em regiões onde a vitamina D2 é predominantemente utilizada em suplementos ou fortificação de alimentos, dependendo do ensaio de vitamina D utilizado.^(8,10)

QUAL O VALOR NORMAL DA VITAMINA D?

O valor considerado como suficiência de vitamina D para a saúde óssea é controversa. No ano de 2011 houve duas publicações divergentes relacionadas ao limite de normalidade dos valores de vitamina D. O Instituto de Medicina (IOM) considera níveis normais acima de 20 ng/ml e, portanto, tem como base doenças como raquitismo e osteomalácia.⁽⁹⁾ A justificativa deste limite deriva de um estudo alemão que verificou a histologia óssea e os níveis de vitamina D. Entretanto, há críticas relativas à interpretação deste estudo.⁽³⁾

A recomendação da Sociedade de Endocrinologia Americana (ENDO Society)⁽⁴⁾, que também é adotada pela Fundação Americana de Osteoporose (NOF), Fundação Internacional de Osteoporose (IOF) e Sociedade Americana de Geriatria, é de considerar normal os valores acima de 30 ng/ml. Os valores entre 20 e 30 ng/ml são considerados insuficiência de vitamina D e valores inferiores a 20 ng/ml caracterizam a deficiência de vitamina D. Tais pontos de corte advêm de estudos de fraturas e de correlações em desfechos subclínicos, como os níveis de PTH.⁽²⁾

Os valores de normalidade da 25 OH vitamina D vêm sendo discutidos há algum tempo pelas Sociedades no mundo inteiro. Aqui no Brasil, recente posicionamento conjunto da Sociedade de Patologia Clínica e Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia⁽¹³⁾ definiu que o nível de vitamina 25OHD deverá ser estratificado de acordo com a idade e as características clínicas individuais: acima de 20ng/ml = valor desejável para a população saudável abaixo de 60 anos); entre 30 e 60 ng/ml = valor recomendado para grupos de risco como: idosos, indivíduos com fraturas ou quedas recorrentes,

gestantes e lactantes, osteoporose (primária e secundária), doenças osteometabólicas, tais como raquitismo, osteomalácia, hiperparatireoidismo, doença renal crônica, síndromes de má-absorção, como após cirurgia bariátrica e doença inflamatória intestinal, medicações que possam interferir com a formação e degradação da vitamina D, tais como: terapia antirretroviral, glicocorticoides e anticonvulsivantes, neoplasias malignas, sarcopenia e diabetes. Estes valores devem ser os recomendados. O limiar normal para níveis de vitamina D a fim de evitar condições não relacionadas à saúde óssea não pode ser determinado até que um efeito causal ou correlação seja demonstrado entre os níveis de vitamina D e estas condições de saúde.⁽¹⁰⁾

CONCLUSÃO

A hipovitaminose D é bastante frequente em nosso país. A avaliação laboratorial deve ser realizada por meio da mensuração da 25(OH)D e devem ser considerados indivíduos com risco para deficiência de vitamina D. Apesar do atual grande interesse na pesquisa dos efeitos extraesqueléticos da vitamina D devido a estudos observacionais terem mostrado associação entre baixas concentrações de vitamina D com diversos desfechos como mortalidade, complicações cardiovasculares, diabetes, câncer, doenças autoimunes, função cognitiva, até o momento ainda não é possível comprovar uma relação causa-efeito. Sendo assim, é importante salientarmos que não há indicação de dosagem da 25 OH vitamina D como rastreio populacional de hipovitaminose D. A solicitação deste exame está indicada naquelas situações de maior risco, onde a correção dos níveis da vitamina D se associa com desfechos (como na osteoporose, idosos com fraturas, nas síndromes de má absorção, hiperparatireoidismo e obesidade).

REFERÊNCIAS

1. Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al. IOF Committee of Scientific Advisors (CSA) Nutrition Working Group. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int.* 2009;20(11):1807-20.
2. Dawson-Hughes B. Vitamin D deficiency in adults: definition, clinical manifestations, and treatment [Internet]. [cited 2017 Sept 9]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/vitamin-d-deficiency-in-adults-definition-clinical-manifestations-and-treatment>
3. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18(2):153-65. Review.

- 4.** Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. *Mayo Clin Proc.* 2010;85(8):752-8.
- 5.** Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(12):3908.
- 6.** Maeda SS, Borba VZ, Camargo MB, Silva DM, Borges JL, Bandeira F, Lazaretti-Castro M; Brazilian Society of Endocrinology and Metabology (SBEM). Recommendations of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabology (SBEM) for the diagnosis and treatment of hypovitaminosis D. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;58(5):411-33.
- 7.** Nowson CA, McGrath JJ, Ebeling PR, Haikerwal A, Daly RM, Sanders KM, Seibel MJ, Mason RS; Working Group of Australian and New Zealand Bone and Mineral Society, Endocrine Society of Australia and Osteoporosis Australia. Vitamin D and health in adults in Australia and New Zealand: a position statement. *Med J Aust.* 2012;196(11):686-7.
- 8.** Ferrari D, Lombardi D, Ban G. Concerning the vitamin D reference range: pre-analytical and analytical variability of vitamin D measurement. *Biochem Med (Zagreb)* 2017;27(3): 030501.
- 9.** Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):53-8.
- 10.** Health Quality Ontario. Clinical utility of vitamin d testing: na evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2010;10(2):1-93.
- 11.** Maeda SS, Lazaretti-Castro M. Vitamina D. In *Guia prático em osteometabolismo*. São Paulo: Segmento Farma; 2014.p. 37-54.
- 12.** Lips P, Schoor NM, Bravenboer N. Doenças relacionadas com a vitamina D. In: Rosen CJ, Bouillon R, Compston JE, Rosen V, editores. *Manual de doenças osteometabólicas e distúrbios do metabolismo mineral*. 8a ed. Rio de Janeiro: GEN; 2014.p. 497-505.
- 13.** Posicionamento Oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, 2018.

CAPÍTULO 9

TRATAMENTO DA HIPOVITAMINOSE D

Luciano de Melo Pompei¹

Marcelo Luis Steiner¹

César Eduardo Fernandes¹

¹Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil.

Como citar:

Pompei LM, Steiner ML, Fernandes CE. Tratamento da hipovitaminose D. In: A importância da vitamina D na saúde da mulher. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria; 2017. Cap. 9, p.74-82. (Série Orientações e Recomendações FEBRASGO; no.14/Comissão Nacional Especializada em Osteoporose)

RESUMO

A principal fonte de vitamina D para o ser humano é sua síntese na pele sob exposição solar ultravioleta, pois os alimentos usuais do dia a dia são pobres nessa vitamina. Quando há hipovitaminose, sua correção deve ser realizada por meio de suplementos. A tabela brasileira de adequação de ingestão diária recomenda 200 UI de vitamina D para o adulto, entretanto esse valor está defasado em relação a recomendações internacionais. O Institute of Medicine dos Estados Unidos recomenda para adultos ao menos 600 UI/dia; e a Endocrine Society indica a partir de 600 a 800, reforçando que 1.500 a 2.000 UI/dia seriam necessários para que os níveis de 25(OH) vitamina D superassem os 30 ng/mL. A suplementação, quando recomendada, pode ser realizada por meio da administração de colecalciferol (vitamina D3) ou ergocalciferol (vitamina D2). Na prática, o colecalciferol é a forma mais utilizada. Como regra geral, para cada 100 UI de vitamina D suplementada, há acréscimo de 0,7 a 1,0 ng/mL, todavia deve-se atentar que a resposta não é linear e sofre influência de diversos fatores. Para níveis plasmáticos de 25(OH)vitamina D abaixo de 20 ng/mL, recomenda-se esquema de ataque consistindo em 50.000 UI de vitamina D por semana, em dose única semanal, ou fracionada em doses diárias, por 6 a 8 semanas. Após atingir a adequação, passa-se para as doses de manutenção, para tanto, seguindo as recomendações mencionadas da Endocrine Society. Para gestantes, prefere-se regimes de administração diária ao invés do semanal ou mensal.

Descritores

Vitamina D; Hipovitaminose; Terapêutica; Suplementos nutricionais

Highlights

Detectada a hipovitaminose D, os níveis de vitamina D devem ser corrigidos e a forma de fazê-lo com segurança merece ser abordada. Como a principal fonte de vitamina D para o ser humano é sua síntese na pele e os alimentos habituais não fornecem quantidade suficiente, o tratamento deve ser por meio de suplementação com vitamina D. Em algumas situações, há necessidade de dose de ataque por 6 a 8 semanas. Depois, passa-se a utilizar dose de manutenção. Está demonstrado o benefício da correção dos níveis plasmáticos de vitamina D naqueles indivíduos pertencentes às populações de risco para a hipovitaminose, merecendo destaque os portadores de osteoporose, pois a correção dos níveis plasmáticos melhora a resposta ao tratamento. A suplementação realizada segundo as doses recomendadas oferece baixíssimo risco de intoxicação.

INTRODUÇÃO

A vitamina D é formada na pele sob exposição aos raios ultravioleta. Então, é convertida no fígado a 25(OH)vitamina D, que, embora seja inativa, é o metabólito utilizado para a mensuração dos estoques orgânicos da vitamina. No rim, a partir desse metabólito, forma-se a 1,25(OH)₂vitamina D, a forma ativa.⁽¹⁾ De uma forma geral, os alimentos são pobres em vitamina D, com exceção de óleo de fígado de bacalhau e peixes oleosos. Na prática, raramente se observa o consumo suficiente, o que faz com que a principal (e quase única) fonte natural seja a biossíntese na pele sob exposição solar.⁽²⁾ Assim, nos casos de hipovitaminose, é necessária a correção por meio de suplementação vitamínica.

QUEM DEVE RECEBER SUPLEMENTAÇÃO

Em sua recomendação oficial, a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) não recomenda a suplementação generalizada da população.⁽³⁾ Da mesma forma, a norte-americana Endocrine Society⁽⁴⁾ (nível de evidência: D). A suplementação é recomendada para populações de risco para hipovitaminose D, cuja dosagem sérica revelou baixos níveis de 25(OH)vitamina D.⁽³⁾

Segundo recomendação oficial da SBEM, o *status* vitamina D de um indivíduo deve ser aferido pela quantificação plasmática do metabólito 25(OH)vitamina D, sendo que concentrações acima de 30 ng/mL são desejáveis e devem ser as metas a ser alcançadas pelas populações de maior risco. As populações de risco para hipovi-

taminose D e aquelas para cuja doença seja relevante conhecer os níveis de 25(OH) vitamina D são: ⁽³⁾

- Portadores de osteoporose.
- Idosos com história de quedas ou fraturas.
- Obesos.
- Pacientes com síndromes de má absorção (cirurgia bariátrica, doença de Crohn, doença inflamatória intestinal, fibrose cística).
- Hiperparatireoidismo.
- Insuficiência renal ou hepática.
- Pacientes com quadro clínico de raquitismo ou osteomalácia.
- Doenças granulomatosas e linfomas.
- Medicamentos que interfiram no metabolismo da vitamina D (anticonvulsivantes, glicocorticoides, antirretrovirais, colestiramina, orlistat, antifúngicos).
- Indivíduos com baixa exposição solar efetiva.

COMO SUPLEMENTAR

A suplementação pode ser realizada por meio do colecalciferol (vitamina D₃) ou do ergocalciferol (vitamina D₂). O colecalciferol é a vitamina D de origem animal, correspondendo à que é produzida na pele humana sob exposição solar, enquanto o ergocalciferol está presente em alguns vegetais e, para uso farmacológico, é obtido a partir de irradiação de leveduras.⁽⁵⁾ O ergocalciferol tem metabolização mais rápida e, por esse motivo, recomenda-se administração diária. É possível que o ergocalciferol seja um pouco menos eficaz do que o colecalciferol no efeito de elevar os níveis de 25(OH)vitamina D⁽⁶⁻⁸⁾ (nível de evidência: B). Ademais, alguns testes laboratoriais podem não detectar a 25(OH)vitamina D₂, sendo capazes de identificar apenas a 25(OH)vitamina D₃ o que prejudicaria o controle do tratamento. Por tudo isso, a preferência é pelo emprego do colecalciferol, conquanto o ergocalciferol, também, possa ser utilizado na suplementação (nível de evidência: D).⁽³⁾ No Brasil, o colecalciferol é a forma farmacêutica predominante.⁽³⁾

Níveis plasmáticos de 25(OH)vitamina D acima de 24 ng/mL se associam à menor ocorrência de quedas em idosos (nível de evidência: A)⁽⁹⁾ e parecem ser níveis necessários para redução de fraturas,⁽³⁾ entretanto, para evitar o desenvolvimento de hiperparatireoidismo secundário, valores acima de 30 ng/mL são desejáveis.⁽¹⁰⁾ A resposta ao tratamento com bisfosfonatos indicados para osteoporose é melhor quando o nível de 25(OH)vitamina D se encontra acima de 30 ng/mL (nível de evidência: A).^(11,12)

Um estudo aponta 0,7 ng/mL de acréscimo na 25(OH)vitamina D para cada 100 UI diárias de colecalciferol administrado (nível de evidência: B).⁽¹³⁾ Por sua vez, segundo uma revisão sistematizada, cada 40 unidades de vitamina D₃ aumenta 0,78 ng/mL no nível plasmático de 25(OH)vitamina D ou, para simplificar, cada 100 UI aumentaria em quase 2 ng/mL (nível de evidência: A). Segundo esta revisão, a potência da vitamina D₂ foi menor.⁽¹⁴⁾ Outra revisão informa que cada 100 UI de vitamina D suplementada acresce os níveis de 25(OH)vitamina D em 0,7 a 1,0 ng/mL, sendo esta a faixa de resposta mais frequentemente reportada.⁽³⁾ Entretanto essa resposta não parece ser linear, sofrendo influência do grau de deficiência, da ocorrência de obesidade, idade, entre outros.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) recomenda a ingestão diária de 200 UI de vitamina D, o que equivale a 5 mcg da substância, tanto para adultos quanto para crianças (tabela 1).⁽¹⁵⁾ Todavia esse valor está em desacordo com outros organismos. O norte-americano Institute of Medicine, responsável por definir a ingestão diária recomendada de nutrientes nos Estados Unidos, informa que 600 UI de vitamina D ao dia são necessárias para que 97,5% da população até 70 anos de idade atinjam níveis de 20 ng/mL de 25(OH)vitamina D. Acima dos 70 anos, a recomendação é de 800 UI. E, para crianças com menos de 12 meses, 400 UI (nível de evidência: D).⁽¹⁶⁾

Tabela 1. Recomendações de ingestão diária de vitamina D de acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil (Anvisa).⁽¹⁵⁾

GRUPO	RECOMENDAÇÃO DE INGESTÃO DIÁRIA
Lactentes <12 meses	200 UI
Crianças 1-3 anos	200 UI
Crianças 4-6 anos	200 UI
Crianças 7-10 anos	200 UI
Adultos	200 UI
Gestantes	200 UI
Lactantes	200 UI

Por sua vez, a Endocrine Society recomenda que, para adultos, antes dos 50 anos de idade, gestantes e lactantes, a ingestão mínima diária recomendada é de 600 UI; e de 600 a 800 para adultos entre 50 e 70 anos; todavia, para obtenção de níveis de 25(OH)vitamina D consistentemente acima de 30 ng/mL, recomenda a ingestão diária de 1500 a 2000 UI para todos esses grupos. Por fim, para obesos, usuários de medicamentos anticonvulsivantes, glicocorticoides, antifúngicos (por exemplo, cetoconazol) e antirretrovirais, as doses devem ser duas a três vezes maiores (nível de evidência: D).⁽⁴⁾

De modo a reforçar as recomendações da Endocrine Society, uma meta-análise de 11 estudos com mais de 31 mil participantes, com 65 anos de idade ou mais, revelou que a ingestão diária de vitamina D acima de 792 UI (mediana 800 UI, variando de 792 a 2000 UI) se associou à redução estatisticamente significativa de 14% na taxa de fraturas não vertebrais e de 30% nas fraturas de quadril. Doses menores não se associaram à redução estatisticamente significativa (nível de evidência: A).⁽¹⁷⁾ A tabela 2 resume as recomendações de ingestão diária de acordo com o Institute of Medicine e com a Endocrine Society.^(3,4)

Tabela 2. Recomendações de ingestão diária de vitamina D de acordo com o Institute of Medicine e com a Endocrine Society^(3,4)

IDADE	INSTITUTE OF MEDICINE		ENDOCRINE SOCIETY*	
	RECOMENDAÇÃO DIÁRIA (UI)	DOSE MÁXIMA (UI)	RECOMENDAÇÃO DIÁRIA (UI)	DOSE MÁXIMA (UI)
0 – 6 meses	400	1.000	400 – 1.000	2.000
6 – 12 meses	400	1.500	400 – 1.000	2.000
1 – 3 anos	600	2.500	600 – 1.000	4.000
4 – 8 anos	600	3.000	600 – 1.000	4.000
9 – 18 anos	600	4.000	600 – 1.000	4.000
19 – 70 anos	600	4.000	1.500 – 2.000	10.000
>70 anos	800	4.000	1.500 – 2.000	10.000
Gestantes/Lactantes 14 – 18 anos	600	4.000	600 – 1.000	4.000
Gestantes/Lactantes >18 anos	600	4.000	1.500 – 2.000	10.000

*Obs.: recomendações para pessoas sob risco para deficiência de vitamina D

Um estudo brasileiro relata que a administração de 7.000 UI de vitamina D₃, por semana, a pacientes com mais de 65 anos de idade, por 12 semanas, promoveu aumento médio de 7,46 ng/mL no nível de 25(OH)vitamina D. Esse aumento fez com que pacientes com níveis abaixo de 20 ng/mL no momento basal ficassem com níveis inferiores aos almejados 30 ng/mL ao final. E isso indica que, para pacientes com níveis muito baixos, há necessidade de um esquema de ataque (nível de evi-

dência: B). Outro ponto importante foi o fato de a concentração máxima ter sido obtida na sexta semana de tratamento.⁽¹⁸⁾

Por isso, a SBEM recomenda que, quando os níveis séricos da 25(OH)vitamina D estão muito abaixo do desejado (inferior a 20 ng/mL), deve-se utilizar esquema de ataque.⁽³⁾ Da mesma forma se posicionam a Endocrine Society e a Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Osteoporose em Mulheres na Pós-Menopausa (nível de evidência: D).^(4,19)

Segundo essas diretrizes, o esquema de ataque mais empregado é a dose de 50.000 UI por semana, em dose única semanal, ou 7.000 UI por dia, por 6 a 8 semanas, quando se deve mensurar os níveis plasmáticos de 25(OH)vitamina D. Se o objetivo não for alcançado, o regime deve ser repetido, havendo importantes variações pessoais na resposta (nível de evidência: D). Quando atingido o objetivo, as doses devem ser reduzidas para as de manutenção, que correspondem às recomendações da Endocrine Society, conforme a tabela 2.^(3,4,19)

É importante considerar que, na presença de síndrome de má absorção, obesidade, cirurgia bariátrica, uso de medicações que interfiram no metabolismo da vitamina D, as doses devem ser aumentadas. Esses indivíduos podem necessitar de doses duas a três vezes maiores.^(3,4)

A vitamina D apresenta longa meia-vida no organismo⁽²⁰⁾ e isso possibilita os regimes de administração a intervalos prolongados, tais como as doses semanais ou mensais. Segundo a Endocrine Society, até mesmo intervalos mais longos poderiam ser empregados.⁽⁴⁾

De acordo com a SBEM, os riscos de intoxicação com as doses recomendadas são praticamente nulos. Níveis plasmáticos de 25(OH)vitamina D considerados tóxicos (acima de 90 ng/mL) dificilmente são alcançados com as doses recomendadas. Todavia deve-se ter cuidado com doenças em que há produção anômala de 1,25(OH)₂vitamina D, tais como alguns linfomas e doenças granulomatosas.⁽³⁾

O calcitriol, ou 1,25(OH)₂vitamina D, é a forma ativa da vitamina D, porém não deve ser utilizado com o objetivo de suplementação ou de tratamento da hipovitaminose D.⁽³⁾

A placenta possui capacidade de formar 1,25(OH)₂vitamina D a partir da 25(OH)vitamina D, e esta conversão depende essencialmente da quantidade ofertada de substrato, não apresentando um controle hormonal tão rígido como ocorre

no mesmo processo quando toma lugar no túbulo renal. Dessa forma, em caso de suplementação de vitamina D na gestação, prefere-se a administração em doses diárias, portanto, evitando-se as doses concentradas semanais ou mensais (nível de evidência: D).^(3,4)

CONCLUSÃO

Destaque-se que a correção da hipovitaminose D é realizada por meio do colecalciferol (vitamina D₃) ou do ergocalciferol (vitamina D₂), entretanto o colecalciferol é a forma mais recomendada, estando disponível, no Brasil, apresentações em gotas ou comprimidos. Comumente, o objetivo é elevar os níveis de 25(OH)vitamina D acima de 30 ng/mL. Muitas vezes, são necessárias doses mais elevadas nas primeiras semanas, o chamado esquema de ataque, para, em seguida, adotarem-se doses de manutenção. Respeitadas as doses recomendadas, as chances de intoxicação são muito remotas.

REFERÊNCIAS

1. Gröber U, Spitz J, Reichrath J, Kisters K, Holick MF. Vitamin D: Update 2013: From rickets prophylaxis to general preventive healthcare. *Dermatoendocrinol.* 2013; 5(3):331-47.
2. Lowe NM, Bhojani I. Special considerations for vitamin D in the south Asian population in the UK. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2017; 9(6):137-44.
3. Maeda SS, Borba VZ, Camargo MB, Silva DM, Borges JL, Bandeira F, et al. Recommendations of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabology (SBEM) for the diagnosis and treatment of hypovitaminosis D. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014; 58(5):411-33.
4. 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.
5. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc.* 2011; 86(1):50-60.
6. Trang HM, Cole DE, Rubin LA, Pierratos A, Siu S, Vieth R. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. *Am J Clin Nutr.* 1998; 68(4):854-8.

- 7.** Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(11):5387-91.
- 8.** Binkley N, Gemar D, Engelke J, Gangnon R, Ramamurthy R, Krueger D, et al. Evaluation of ergocalciferol or cholecalciferol dosing, 1,600 IU daily or 50,000 IU monthly in older adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(4):981-8.
- 9.** 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.
- 10.** Maeda SS, Saraiva GL, Kunii IS, Hayashi LF, Cendoroglo MS, Ramos LR, et al. Factors affecting vitamin D status in different populations in the city of São Paulo, Brazil: the São Paulo vitamin D Evaluation Study (SPADES). *BMC Endocr Disord.* 2013; 13:14.
- 11.** Peris P, Martínez-Ferrer A, Monegal A, Martínez de Osaba MJ, Muxi A, Guañabens N. 25 hydroxyvitamin D serum levels influence adequate response to bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis. *Bone.* 2012; 51(1):54-8.
- 12.** Carmel AS, Shieh A, Bang H, Bockman RS. The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is ≥ 33 ng/ml. *Osteoporos Int.* 2012; 23(10):2479-87.
- 13.** Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77(1):204-10.
- 14.** Autier P, Gandini S, Mullie P. A systematic review: influence of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(8):2606-13.
- 15.** Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Ingestão diária recomendada (IDR) para proteína, vitaminas e minerais. São Paulo: ANVISA; 2004. [citado em 2017 Set 4]. Disponível em: www.anvisa.gov.br
- 16.** Ross AC, Manson JE, Abrams AS, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK. et al. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(1):53-8.

- 17.** Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med.* 2012; 367(1):40-9.
- 18.** Canto-Costa MH, Kunii I, Hauache OM. Body fat and cholecalciferol supplementation in elderly homebound individuals. *Braz J Med Biol Res.* 2006; 39(1):91-8.
- 19.** Radominsky SC, Bernardo W, Paula AP, Albergaria B-H, Moreira C, Fernandes CF, et al. Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa. *Rev Bras Reumatol.* 2017; 57(Suppl 2):452-66.
- 20.** Mocanu V, Vieth R. Three-year follow-up of serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, and bone mineral density in nursing home residents who had received 12 months of daily bread fortification with 125 µg of vitamin D₃. *Nutr J.* 2013; 12:137.

Apoio

achē
mais vida para você

SanyD
colecalférol (vitamina D3)

Sany D

colecalfiferol (vitamina D3)



MARCA COM PREÇO
ACESSÍVEL¹



COMPLETO NAS
APRESENTAÇÕES²



achê
mais vida para você

Referências bibliográficas: 1. Kairos Web Brasil. Disponível em <<http://brasil.kairosweb.com>>. Acesso em Maio 2017. 2. Bula do produto SANY D: colecalciferol. Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann. Guarulhos, SP. Achê Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Contraindicações: Hipersensibilidade aos componentes da fórmula. Hipervitaminose D, hipercalcemia ou osteodistrofia renal com hiperfosfatemia. De acordo com a categoria de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, este medicamento apresenta categoria de risco C.

Interações medicamentosas: Antiácidos que contenham magnésio quando usados concomitantemente com vitamina D podem resultar em hipermagnesemia, especialmente na presença de insuficiência renal crônica. O uso concomitante de vitamina D com análogos, especialmente calcifediol, não é recomendado devido ao efeito aditivo e aumento do potencial tóxico. Preparações que contenham cálcio em doses elevadas ou diuréticos tiazídicos quando usados concomitantemente com vitamina D, aumentam o risco de hipercalcemia e as que contêm fósforo também em doses elevadas aumentam o risco potencial de hiperfosfatemia. Alguns anti-epilépticos (ex.: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e primidona) podem aumentar a necessidade de vitamina D3. O uso concomitante de Sany D com outros produtos contendo vitamina D3 não é recomendado devido ao efeito aditivo e aumento do potencial tóxico. Os anticonvulsivantes e os barbitúricos podem acelerar a metabolização de vitamina D3, reduzindo a sua eficácia.

Sany D (colecalfiferol) é um medicamento a base de vitamina D3 (colecalfiferol), indicado para pacientes que apresentam insuficiência e deficiência de vitamina D. Pode ser utilizado na prevenção e tratamento auxiliar na desmineralização óssea, prevenção e tratamento do raquitismo, osteomalacia e prevenção no risco de quedas e fraturas. **Contraindicações:** Hipersensibilidade aos componentes da fórmula. Hipervitaminose D, hipercalcemia ou osteodistrofia renal com hiperfosfatemia. De acordo com a categoria de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, este medicamento apresenta categoria de risco C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista. Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos. Precauções e advertências: A vitamina D3 não deve ser administrada em pacientes com hipercalcemia e deve ser administrada com cautela em paciente com insuficiência renal ou cálculos, ou em pacientes com doença cardíaca, que apresentam maior risco de dano ao órgão caso ocorra hipercalcemia. As concentrações plasmáticas de fosfato devem ser controladas durante o tratamento com vitamina D3, visando reduzir o risco de calcificação ectópica. Recomenda-se a monitorização regular da concentração de cálcio em pacientes recebendo doses farmacológicas de vitamina D3. Em caso de hipervitaminose D, recomenda-se administrar dieta com baixa quantidade de cálcio, grandes quantidades de líquido e se necessário glicocorticóides. Uso em idosos: Não existem restrições ou cuidados especiais quanto ao uso do produto por pacientes idosos. Estudos têm relatado que idosos podem ter níveis mais baixos de vitamina D do que os adultos jovens, especialmente aqueles com pouca exposição solar. Gravidez e lactação: De acordo com a categoria de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, este medicamento apresenta categoria de risco C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista. Interações medicamentosas: Antiácidos que contenham magnésio quando usados concomitantemente com vitamina D podem resultar em hipermagnesemia, especialmente na presença de insuficiência renal crônica. O uso concomitante de vitamina D com análogos, especialmente calcifediol, não é recomendado devido ao efeito aditivo e aumento do potencial tóxico. Preparações que contenham cálcio em doses elevadas ou diuréticos tiazídicos quando usados concomitantemente com vitamina D, aumentam o risco de hipercalcemia e as que contêm fósforo também em doses elevadas aumentam o risco potencial de hiperfosfatemia. Alguns anti-epilépticos (ex.: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e primidona) podem aumentar a necessidade de vitamina D3. O uso concomitante de Sany D com outros produtos contendo vitamina D3 não é recomendado devido ao efeito aditivo e aumento do potencial tóxico. Os anticonvulsivantes e os barbitúricos podem acelerar a metabolização de vitamina D3, reduzindo a sua eficácia. Reações adversas: Na hipervitaminose D tem sido relatado casos de secura da boca, dor de cabeça, polidipsia, poliúria, perda de apetite, náuseas, vômitos, fadiga, sensação de fraqueza, aumento da pressão arterial, dor muscular, prurido e perda de peso. Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal. Posologia: Comprimidos revestidos: deve ser utilizado por via oral. Não há estudos dos efeitos de Sany D (colecalfiferol) administrada por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia desta apresentação, a administração deve ser somente pela via oral. Para determinar o racional da posologia faz-se necessária a monitorização dos níveis séricos de 25(OH)D. Dose de manutenção para manter os níveis de 25(OH)D consistentemente acima de 30ng/mL. Comprimidos Revestidos 1000UI: Ingerir, por via oral, 01 a 02 comprimidos ao dia, preferencialmente próximo às refeições. Comprimidos Revestidos 2000UI: Ingerir, por via oral, 01 comprimido ao dia, preferencialmente próximo às refeições. Doses de ataque: Concentração de 25(OH)D acima de 20ng/mL e abaixo de 30ng/mL. Comprimidos Revestidos 5000UI: Ingerir, por via oral, 01 comprimido ao dia, preferencialmente próximo às refeições, durante seis a oito semanas ou até atingir o valor desejado. Concentração de 25(OH)D abaixo de 20ng/mL. Comprimidos Revestidos 7000UI: Ingerir, por via oral, 01 comprimido ao dia, preferencialmente próximo às refeições, durante seis a oito semanas ou até atingir o valor desejado. Comprimidos Revestidos 50000UI: Ingerir, por via oral, 01 comprimido por semana, preferencialmente próximo às refeições, durante seis a oito semanas ou até atingir o valor desejado. Ingerir os comprimidos com quantidade suficiente de líquido. Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado. "SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO." VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. MS - 1.0573.0481.

Material técnico-científico exclusivo à classe médica. Dezembro/2017.

SanyD

colecalfiferol (vitamina D3)

**SANY D É A VITAMINA D
EM COMPRIMIDOS
DE ALTA DOSAGEM¹,
COM PREÇO ACESSÍVEL
E COMPLETO
NAS APRESENTAÇÕES.²**

achē
mais vida para você

Indicado para o tratamento
da **insuficiência e deficiência
de Vitamina D¹**



Referências: 1. Kairos Web Brasil. Disponível em: <<http://brasil.kairosweb.com>>. Acesso em: Setembro/2017. 2. Bula do produto SANY D: colecalciferol. Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann. Guarulhos, SP. Achê Laboratórios Farmacêuticos S.A.

febrasgo

Federação Brasileira das
Associações de Ginecologia e Obstetrícia

7023415 – Novembro/2017

