

Influência da vitamina D na saúde humana

Influencia de la vitamina D en la salud humana

Influence of vitamin D in human health

► Vanessa de Oliveira¹, Gustavo Muller Lara², Eloir Dutra Lourenço³,
Bruna Daniele Boff⁴, Gabriela Zirbes Stauder⁵

¹ Acadêmica de Bacharelado em Biomedicina com Habilitação em Patologia Clínica (Análises Clínicas).

² Mestre em Medicina Endócrina e docente na Universidade Feevale.

³ Mestre em diagnóstico genético e molecular e docente na Universidade Feevale.

⁴ Acadêmica de Bacharelado em Biomedicina com Habilitação em Patologia Clínica.

⁵ Acadêmica de Bacharelado em Biomedicina com Habilitação em Patologia Clínica (Análises Clínicas).

Local da realização do trabalho:

Universidade Feevale, localizada no endereço: ERS-239, número 2755, cidade Novo Hamburgo, estado Rio Grande do Sul, país Brasil. CEP 93352-000. Telefone: (51) 3586-8800

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstracts Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957 (Impresa)

ISSN 1851-6114 (En línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

Resumo

A vitamina D é uma substância lipossolúvel, que se apresenta de duas formas: ergocalciferol (vitamina D₂) ou colecalciferol (vitamina D₃), encontrada em plantas e alguns peixes, ou sintetizada na pele através da luz solar, respectivamente. A deficiência desta vitamina pode auxiliar no aparecimento e agravamento de diversas patologias. A hipovitaminose D é prevalente em indivíduos idosos, contudo, pode estar presente em qualquer faixa etária e está relacionada com doenças cardiovasculares, doenças autoimunes, câncer e doenças metabólicas. A produção cutânea de vitamina D é modulada pela estação, latitude, período do dia, pigmentação da pele, idade e uso de filtro solar. Sua forma ativa 1,25(OH)₂D exerce diversas funções no organismo, como na saúde óssea, homeostasia, metabolismo celular, regulação do sistema imune, cardiovascular e esquelético. Atualmente, sua deficiência é vista como um problema de saúde pública em todo o mundo.

Palavras-chave: vitamina D * hipovitaminose D * 1,25 dihidroxivitamina D

Resumen

La vitamina D es una sustancia liposoluble, que tiene dos formas: ergocalciferol (vitamina D₂) o colecalciferol (vitamina D₃), que se encuentran en algunas plantas y peces, o son sintetizadas en la piel a través de la luz del sol respectivamente. La deficiencia de esta vitamina puede ayudar en la aparición y agravamiento de muchas enfermedades. La deficiencia de vitamina D es común en personas de edad avanzada, sin embargo, puede estar presente en cualquier edad y se asocia con las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades autoinmunes, el cáncer y las enfermedades metabólicas. La producción de vitamina D en la piel es modulada por la estación, la latitud, la hora del día, pigmentación de la piel, la edad y el uso de protectores solares. Su forma activa 1,25(OH)₂D ejerce diversas funciones en el cuerpo, tales como la salud ósea, la homeostasis, el metabolismo celular, la regulación del sistema inmunológico, cardiovascular y sistema esquelético. En la actualidad, la falta se considera como un problema de salud pública en todo el mundo.

Palabras clave: vitamina D * hipovitaminosis D * 1,25 dihidroxivitamina D

Summary

Vitamin D is a liposoluble substance, which has two forms: ergocalciferol (vitamin D₂) or cholecalciferol (vitamin D₃), found in some plants and fish,

or synthesized in the skin through sunlight, respectively. Deficiency of this vitamin may help to the onset and worsening of many diseases. Hypovitaminosis D is prevalent in the elderly, but can be present at any age, and is associated with cardiovascular diseases, autoimmune diseases, cancer and metabolic diseases. The skin vitamin D production is modulated by the season, latitude, time of day, skin pigmentation, age and use of sunscreen. Its active form 1,25(OH)₂D exerts several functions in the body such as bone health, homeostasis, cell metabolism, immune system regulation, cardiovascular and skeletal systems. Currently, its lack is seen as a public health problem worldwide.

Key words: vitamin D * hipovitaminosis D * 1,25 dihidroxivitamina D

Introdução

A vitamina D é uma substância lipossolúvel precursora de hormônios, sendo um nutriente essencial para o organismo dos seres humanos. Sua necessidade é suprida através de sua ingestão ou pela exposição à luz solar (1). A metabolização endógena de vitamina D pode ser interferida por diversos fatores, sendo alguns: a região geográfica, latitude, estações do ano, hábitos culturais, exposição ao sol e o uso por tempo prolongado do protetor solar (2).

Diversas funções são exercidas no organismo humano devido à vitamina D, como o metabolismo da insulina; a regulação do metabolismo de minerais, em especial do cálcio (saúde óssea); a participação na manutenção da homeostasia, como o crescimento, diferenciação e apoptose celular; a participação na regulação dos sistemas imunológico, cardiovascular e musculoesquelético.³ Por estar diretamente ligada a funções essenciais do organismo, sua deficiência está relacionada a diversas patologias, sendo associada à mortalidade geral e cardiovascular aumentada, a incidência e mortalidade por câncer e a doenças autoimunes como esclerose múltipla. Ainda, a 1,25(OH)₂D₃ (calcitriol ou 1-*alfa*,25-dihidroxicolecalciferol) é um dos principais reguladores da homeostasia do fósforo, juntamente com o paratormônio e fosfatonas (4).

Casos de deficiência da vitamina D aumentaram em número de modo significativo após a revolução industrial, mostrando que o estilo de vida das pessoas influencia diretamente nas concentrações de vitamina D no organismo. Atualmente, tal deficiência é vista como um problema de saúde pública em todo o mundo (1)(5)(2).

A vitamina D

A vitamina D contempla um grupo de moléculas secosteróides provenientes do 7-deidrocolesterol (7DHC) (3)(6). Trata-se de uma vitamina lipossolúvel precursora de hormônio, que se apresenta sob duas formas principais: o coilecalciferol ou vitamina D₃ e o ergocalciferol ou vitamina D₂. O ergosterol precursor

do ergocalciferol é encontrado em plantas e alguns peixes, ao passo que o coilecalciferol é sintetizado na pele através da luz solar (6)(1). Ambas diferem somente pela presença de uma ligação dupla e um grupo metil presentes na longa cadeia lateral da vitamina D₂ (7). A principal fonte de vitamina D é a formação endógena pela pele (na epiderme, camada de Malpighi) através da exposição à luz solar, principalmente através da radiação ultravioleta B (UVB). Contudo, uma fonte alternativa é a alimentação que supre até 20% da necessidade nutricional de vitamina D (7) (8).

A produção cutânea de vitamina D é modulada pela estação, latitude, período do dia, pigmentação e espessura da pele, idade, e uso de filtro solar (9)(10). Quanto mais afastada da linha do equador está uma localidade, maior a espessura da camada atmosférica que a luz solar deve atravessar atenuando os comprimentos de onda, inclusive o UVB que deve estar entre 290 e 315 nanômetros. O zênite solar, que é este ângulo de incidência da luz solar, é maior nos meses de inverno. Assim como, pessoas com maior nível de melanina na pele diminuem a disponibilidade de fótons, por isso necessitam de mais tempo de exposição ao sol. O processo de envelhecimento é outro processo especial, visto que com o avançar da idade a epiderme e a derme sofrem afinamento diminuindo a reserva de 7DHC (3). Na tabela I, pode-se verificar os indicadores de saúde para vários níveis séricos de 25(OH)D₃ (5).

Fisiologia da vitamina D

A síntese endógena da vitamina D inicia-se a partir da substância precursora, o 7-DHC, localizado na camada bilipídica das membranas celulares das camadas profundas da epiderme. A absorção direta de luz solar, especificamente radiação ultravioleta B (UVB) nos comprimentos de onda entre 290 e 315 nanômetros, promove a fotólise da ligação entre os carbonos 9 e 10 do anel B do ciclo pentanoperidrofenantreno, formando a pré-vitamina D₃, que é termoinstável e sofre uma reação de isomerização induzida pelo calor, formando a vitamina D₃ (3)(11). Tanto o coilecalciferol quanto o ergocalciferol, depois de absorvidos pela mucosa intes-

Tabela I. Indicadores de saúde para vários níveis séricos de 25(OH)D₃.

25-OHD ₃ (ng/mL)	25-OHD ₃ (nmol/L)	Indicador de saúde
< 20	> 50	Deficiência
20-32	50-80	Insuficiência
32-100	80-250	Suficiência
54-90	135-225	Normal em países ensolarados
> 100	> 250	Excesso
> 150	> 325	Intoxicação

tinal, passam à corrente sanguínea (7). No sangue, a vitamina D circula ligada em grande parte a uma proteína ligadora de vitamina D, sendo uma pequena parte ligada à albumina (8).

O complexo proteína-vitamina D (DBP) é transportado até o fígado onde o colesterciferol e o ergocalciferol sofrem hidroxilação no carbono 25 através da enzima 25-hidroxilase, dando origem à 25-hidroxivitamina D ou 25(OH)D₃ e 25(OH)D₂, respectivamente (7). Esta primeira hidroxilação é mediada por uma enzima microsomal da família do citocromo P450 (CYP450), denominada CYP2R1 (3). A hidroxilação é regulada pelo conteúdo hepático de 25(OH)D₃, sendo esta de extrema importância, visto que sua presença no fígado reflete a respectiva reserva (7). A etapa de hidroxilação hepática é pouco regulada, sendo assim, o nível sanguíneo de 25(OH)D é proporcional à quantidade de vitamina D ingerida e produzida pela pele (8).

A 25(OH)D é transportada acoplada à DBP para outros tecidos, principalmente para as células dos túbulos renais proximais, onde a enzima 1-alfa-hidroxilase (CYP27B1), que é uma proteína mitocondrial da família da CYP450, promove a hidroxilação do carbono um da 25(OH)₂D, formando a 1,25(OH)₂D (1-alfa,25-dihidroxi-vitamina D ou calcitriol) e esta é a molécula metabolicamente ativa (3). A enzima 1-alfa-hidroxilase é diretamente ativada pelo hormônio paratireoide (PTH) quando ocorre queda de fosfato sérico, e indiretamente quando ocorre diminuição da concentração de cálcio no plasma. Esta enzima tem sua ativação relacionada, também, ao AMP cíclico nefrogênico, aos estrógenos, à prolactina e ao hormônio do crescimento. Tanto o PTH quanto a vitamina D na sua forma ativa estimulam a reabsorção óssea pelos osteoclastos, aumentando as concentrações séricas de cálcio. Sendo assim, um aumento nos níveis de 1,25(OH)₂D no plasma, provocado por uma hipocalcemia, irá resultar em uma diminuição na atividade da 1-alfa-hidroxilase. Nos rins, a elevação de PTH e a diminuição de fosfato no plasma estimulam a ação da 1-alfa-hidroxilase, assim como baixos níveis de PTH e altos níveis de fosfato no plasma irão inibir a atividade da mesma. A própria 1,25(OH)₂D sofre retroregulação, portanto, altos níveis de vitamina D ativada circulantes inibem a sua produção e baixos níveis estimulam sua produção (7).

Os efeitos biológicos da 1,25(OH)₂D são mediados pelo seu receptor, o VDR. Trata-se de um fator de transcrição pertencente à família de receptores hormonais nucleares. Este receptor está presente em quase todas as células humanas e supõe-se que participa de cerca de 3% do genoma humano de forma direta ou indireta. Algumas células que não apresentam VDR são: hemácias, células musculares estriadas maduras e algumas células do sistema nervoso central (3) (6) (12). Sabe-se que o VDR forma um complexo com o receptor X do ácido retinoico (RXR), dando origem a um complexo heterodímero com o 1,25(OH)₂D. Este complexo, então, interage com o elemento de resposta da vitamina D (VDRE) no DNA, e esta interação resulta na transcrição dos genes seguida da síntese de mRNA para várias proteínas, como a osteocalcina, a fosfatase alcalina nos osteoblastos e a proteína específica das células intestinais que tem afinidade pelo cálcio e aumenta a captação do mesmo (7).

Hipovitaminose D

No conhecimento atual, o único órgão capaz de nos prover a vitamina D é a pele, sendo que o restante dessa vitamina circulante provém da ingestão alimentar (2). Falta de consumo ou deficiência nos mecanismos de ação da vitamina D, causa a sua insuficiência, elevando o risco de patologias (7). Considera-se deficiência de vitamina D quando a medida da mesma é inferior a 20 ng/mL (6) (12). Como dito anteriormente, os VDR estão presentes na maioria das células e tecidos do corpo, sendo a 1,25(OH)₂D uma das mais potentes reguladoras de crescimento celular tanto em células normais como em cancerosas (13).

A hipovitaminose D pode ser correlacionada com as diferentes populações, onde a exposição UVB reduzida é um dos principais fatores de risco para hipovitaminose D. Dentre as correlações, se destacam a estação do ano, e os fatores culturais sobre exposição solar – um exemplo é a alta prevalência de hipovitaminose D em populações com hábito cultural do uso de roupas cobrindo o corpo todo (2). Estima-se que 20% a 80% da população americana, canadense, e europeia são deficientes de vitamina D, e ainda, que a prevalência de níveis séricos de 25(OH)D inferiores a 20 ng/mL é de quase um terço da população dos EUA (32%) (6) (12).

Em países onde a exposição ao sol é considerada normal, o fator desencadeante desta hipovitaminose pode estar relacionado com o consumo diminuído na dieta. Já em países com alto grau de obesidade, ocorre uma diminuição da biodisponibilidade da vitamina D, também acarretando na sua hipovitaminose. Ainda, quanto maior a pigmentação da pele, maior é a concentração de melanina, que atua como barreira para a radiação UVB, de onde provém grande parte da vitamina D (2).

Segundo estudos, a vitamina D afeta o crescimento e diferenciação celular de várias classes celulares, como macrófagos células dendríticas e linfócitos T e B. Seu efeito imunomodulador tem ligação com doenças autoimunes, como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, diabetes *mellitus* tipo 1 (DM 1), doença inflamatória do intestino, e esclerose múltipla. Ainda, pacientes com baixos níveis de vitamina D, estão associados a níveis aumentados de inflamação e carga oxidativa. Na tabela II estão as principais causas da hipovitaminose D (1).

Pacientes geriátricos

A população da terceira idade é mais sensível a hipovitaminose D por vários fatores, tal como um fator muito comum: falta de exposição solar. A capacidade de produção cutânea de vitamina D reduzida, alimentação inadequada, diminuição da sua absorção pelo trato gastrointestinal, uso de múltiplas drogas que interferem na absorção e metabolização da vitamina e comprometimento renal, também interferem na absorção/metabolismo desta vitamina (2).

Como os níveis da vitamina D são cada vez mais reconhecidos como um fator importante ao que diz respeito à prevalência de quedas entre idosos, um mecanismo proposto é que se proponha a suplementação, já que níveis mais altos estão associados com a função muscular melhorada (1)(14). É sugerido uma suplementação de 800 UI por dia de vitamina D, em combinação com cálcio, o que pode diminuir a incidência de fraturas não-vertebrais nestes pacientes (14).

Ainda, pacientes institucionalizados têm um maior risco a essas situações de quedas com fraturas (aumento de 10,5 vezes ao risco de fraturas) (15).

OSTEOPOROSE

É a doença metabólica mais comum no mundo, onde já é sabido que um baixo nível de vitamina D é um fator de risco estabelecido para a mesma. Níveis séricos diminuídos diminuem a absorção transcelular ativa de cálcio, o que é observado em uma meta-análise de vários trabalhos onde foi relatado que o cálcio também foi necessário para afetar uma diferença significativa nas taxas de fraturas (1).

A deficiência de vitamina D, quando em progresso, leva a um aumento da estimulação da glândula paratireoide, ao mesmo passo, esse hormônio estimula indiretamente os osteoclastos, causando osteopenia e até osteoporose, aumentando o risco de fraturas em idosos (2).

HIPERPARATIREOIDISMO SECUNDÁRIO

Os sensores da paratireoide percebem a alteração do cálcio circulante, e com o objetivo de manter os níveis de calcemia normal, aumentam a síntese de parator-

Tabela II. Principais causas da hipovitaminose D.

Causas	Exemplo
Síntese reduzida na pele	Protetor solar, pigmento da pele, estação/latitude/período do dia, idade, enxertos de pele
Absorção reduzida	Fibrose cística, doença celíaca, doença de Whipple, doença de Crohn, bypass gástrico, medicamentos que reduzem a absorção de colesterol
Sequestro aumentado	Obesidade
Catabolismo aumentado	Anticonvulsivante, glicocorticóide, tratamento antirretroviral altamente ativo, e alguns imunossupressores
Amamentando	
Síntese de 25-hidroxivitamina D diminuída	Insuficiência hepática
Perda urinária de 25-hidroxivitamina D	Proteinúria nefrótica
Aumentada	
Síntese de 1, 25-hidroxivitamina D diminuída	Insuficiência renal crônica
Desordens hereditárias	Mutações genéticas que causam raquitismo, ou resistência de vitamina D
Desordens adquiridas	Osteomalacia tumor-induzido, hiperparatireoidismo primário, hipertireoidismo, desordens granulomatosa como sarcoidose, tuberculose, e algum linfomas

mônio (PTH). Esse hiperparatireoidismo secundário à hipovitaminose D é responsável por um comprometimento da qualidade óssea, associando-se a um maior risco de fraturas. Em estudo, foi verificada a prevalência da hipovitaminose D e do hiperparatireoidismo secundário em uma amostra de pacientes geriátricos institucionalizados e moradores de uma região subtropical, onde a incidência solar é considerada abundante, mesmo nos meses de inverno (15).

DOENÇA CARDIOVASCULAR

Existe uma grande relação entre doença cardiovascular (DCV) e hipovitaminose D, pois no músculo liso vascular, no endotélio, e em cardiomiócitos, estão presentes receptores da vitamina D, onde seus baixos níveis podem ter um impacto na doença cardiovascular. Ainda, estudos observacionais mostraram relação entre hipovitaminose D, pressão sanguínea e calcificação da artéria coronária (1).

No que diz respeito à prevenção de DCV, já existia a hipótese a trinta anos atrás que o aumento da incidência de DCV no inverno poderia ser uma consequência da deficiência ou insuficiência de vitamina D. Juntamente, foram descobertos os VDR no coração de rato, que estimularam a investigação de vitamina D e doenças cardiovasculares. Um dos maiores estudos atuais foi o terceiro National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), um estudo transversal representativo da população não institucionalizada dos EUA, com mais de 12.000 pacientes, entre 1988 e 1994, onde foi observada inversa relação entre: auto relato de angina, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, pressão arterial com nível de vitamina D. Mais atual ainda, é o estudo onde os dados do NHANES III e NHANES 2001-2006 (mais de 270 mil participantes) foram combinados, mostrando que os níveis mais baixos de vitamina D estão associados com o aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial, concluindo que um baixo nível de vitamina D pode aumentar o trabalho cardíaco (16).

Já é sabido que a hipertensão arterial é o fator de risco mais importante para a doença cardíaca (17). Com isso, vários estudos têm relatado também uma associação inversa entre o nível de vitamina D e pressão arterial elevada. Em concordância, um estudo de meta-análise incluindo 18 estudos com um total de 78.028 participantes, concluiu que o nível de $25(OH)D$ está inversamente associado com hipertensão (18).

3.3.1. Hipertensão

A hipertensão ocorre principalmente pela ativação inadequada do sistema renina angiotensina. São vários os estudos que apontam níveis séricos de $1,25(OH)_2D_3$ inversamente associados à pressão arterial ou à atividade da renina plasmática em normotensos e hipertensos (5).

Segundo estudo de revisão recente, os efeitos antihipertensivos da vitamina D são vários, incluindo supressão da renina, supressão dos níveis hormonais da paratireoide, efeito renoprotetor e vasoprotetor, e ação antiinflamatória (2). O que se confirma em outros estudos, onde diz que na hipertensão, a vitamina D pode atuar via sistema renina angiotensina e também na função vascular, pois há evidências de que a $1,25(OH)_2D_3$ inibe a expressão da renina e bloqueia a proliferação da célula vascular muscular lisa (5).

Um grande estudo feito com 10.000 indivíduos de diversos países relatou que a pressão arterial sistólica e diastólica está associada à distância do equador, tendo como conclusão que a exposição solar e, supostamente, a menor concentração de $25(OH)D$, estariam relacionadas à alta pressão arterial (5).

CÂNCER

A $1,25(OH)_2D_3$ é um regulador potente de crescimento e diferenciação celular, onde não há evidências recentes de um efeito sobre a morte celular, invasão tumoral e angiogênese, o que o torna um agente candidato para a regulação do câncer (19).

Estudos observacionais sustentam a ideia de que a vitamina D tem papel benéfico na prevenção do câncer e sobrevivência. Provavelmente o seu papel se deve a regulação do crescimento e diferenciação celular. Foi realizada uma meta-análise de 63 estudos observacionais sobre a relação entre nível de vitamina D e incidência de câncer e mortalidade. Destes, 30 visaram câncer de cólon, onde 20 mostraram que as pessoas com maiores níveis de vitamina D ou tiveram uma incidência mais baixa deste câncer ou tiveram mortalidade diminuída. Em concordância, 9 de 13 estudos sobre câncer de mama, e ainda 13 de 26 estudos de câncer de próstata, mostraram que os efeitos da vitamina D sobre o câncer e mortalidade são benéficos (1).

Em concordância, um efeito inibitório sobre a proliferação de células do mieloma múltiplo (MM) tem sido demonstrado, onde baixos níveis séricos de $1,25(OH)_2D_3$ foram relatados em pacientes com MM, além disso, polimorfismos no VDR têm mostrado estar associado com a ocorrência de MM (19).

Há evidências de que a vitamina D_3 tem efeito no câncer sistêmico, devido à demonstração laboratorial de efeitos relevantes sobre o crescimento celular, como a diferenciação, apoptose, e invasão de células malignas e metástases (19).

Influência da vitamina D em medicamento para o câncer de mama

Segundo estudo com $n=196$ em terapia com tamoxifeno, medicamento adjuvante para o câncer de mama, mostrou que os níveis de endoxifeno medidos nos pacientes nos meses de inverno foram 20%

menores do que a média da concentração de endoxifeno. Níveis dos pacientes no verão foram mais de 8% acima da média, mostrando que a exposição ao sol aumenta a absorção de vitamina D, aumentando os níveis séricos do metabólito ativo do tamoxifeno, o endoxifeno (2).

Uma das enzimas envolvidas no metabolismo deste medicamento é a enzima CYP3A4, do sistema citocromo P450. Existem amplas evidências indicando que a vitamina D₃ pode regular a expressão intestinal de CYP3A4 através da ligação de VD₃/VDR (29). Em concordância, em outro estudo da mesma linha é afirmado que “a capacidade de indução do mRNA da CYP3A4 em células intestinais LS180 era altamente dependente do local e número de hidroxilação de vitamina D” (21).

DIABETES MELLITUS

Estudos recentes em modelos animais e humanos sugeriram que a vitamina D também possa desempenhar um papel na homeostasia do metabolismo de glicose e o desenvolvimento de diabetes *mellitus* (DM) tipo 1 e tipo 2 (1). No caso da DM 2, estudos clínicos e epidemiológicos demonstram que indivíduos com redução na concentração de 25(OH)D sérica apresentam maior risco para desenvolvê-la. O seu desenvolvimento engloba alterações na função das células β do pâncreas, e resistência periférica à ação da insulina, e a deficiência de 25(OH)D parece dificultar a capacidade das células β no que diz respeito à conversão da pró insulina à insulina. Ela pode atuar nesses mecanismos pela presença de VDR nas células β e de proteínas ligadoras de cálcio dependente de vitamina D (DBP) no pâncreas. Ainda, a vitamina D pode afetar a resposta insulínica ao estímulo da glicose direta ou indiretamente, sendo que o efeito direto parece ser mediado pela ligação da 1,25(OH)₂D₃ ao VDR da célula β, enquanto que o indireto é mediado pelo fluxo de cálcio intracelular e extracelular nas células β (5).

DOENÇAS AUTOIMUNE

A Esclerose múltipla (MS) é uma doença autoimune, neurodegenerativa, mediada por linfócito T e de etiologia incerta. Fatores genéticos podem estar envolvidos, porém, também pode haver influência ambiental, como por exemplo, exposição ao sol na infância precoce, pois isto está associado com risco reduzido de desenvolver MS. As mulheres são mais propensas a desenvolver a doença do que os homens, e a distribuição geográfica da MS é um fator importante, visto que sua prevalência aumenta com a latitude, sendo bastante elevada em climas temperados, em comparação com uma prevalência de quase zero em regiões equatoriais.²² Os estudos clássicos dão uma noção de que a MS é uma característica complexa, na qual a suscetibi-

lidade é determinada pela interação de genes e fatores ambientais –como dito anteriormente– sendo que o índice mais marcante para o papel do ambiente sempre foi a latitude (23).

Ainda, vários estudos mostraram que a vitamina D tem participação no crescimento e diferenciação das células imunomoduladoras (macrófagos, células dendríticas, células T e células B). A falta desta participação tem implicações para uma variedade de doenças autoimunes, como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, DM 1, doença inflamatória do intestino e MS. Em concordância, sabe-se que na DM 1 os receptores da vitamina D₃ têm fortes efeitos imunomoduladores, onde o desenvolvimento desta está associado com polimorfismos no gene do receptor da vitamina D. Apesar da grande quantidade de dados que mostram a associação entre a vitamina D e MS, existe uma pobreza de pesquisa descrevendo o benefício da suplementação de vitamina D para estes pacientes (1).

OBESIDADE

Crianças e adultos obesos e aqueles sob medicação anticonvulsivante, glicocorticoides, antifúngicos e anti-retrovirais devem receber, no mínimo, 2-3 vezes mais vitamina D que o seu grupo etário (600 IU/dia, acima de 1 ano de idade), para satisfazer as necessidades corporais de vitamina D (24).

Em estudo comparativo de indivíduos obesos metabolicamente saudáveis e indivíduos obesos metabolicamente não saudáveis, foi sugerido que a deficiência de vitamina D pode ser um componente chave para os pacientes com metabolismo não saudável, visto que, evidenciaram que os níveis séricos de 25-hidroxi vitamina D foram menores neste grupo (25).

Em pacientes obesos é comumente observado reduzidas concentrações de 25(OH)D. Sugere-se que essa hipovitaminose D está ligada a menor exposição solar de obesos, e também que possivelmente é um dos fatores que desencadeia o acúmulo de gordura corporal.⁵ Em concordância, outro estudo evidenciou que nos Estados Unidos a prevalência de hipovitaminose D tem sido relacionada principalmente com a obesidade, na qual ocorre diminuição da biodisponibilidade da mesma (2).

Em pacientes obesos e com DM 2, tem sido sugerido que a deficiência da vitamina D está ligada ao depósito desta nos adipócitos, diminuindo a sua biodisponibilidade, desencadeando uma cascata de reações que o hipotálamo passa a desenvolver, que resulta no aumento da sensação de fome e na diminuição do gasto energético. Por sua vez, essa situação gera aumento dos níveis de PTH, diminuindo a sensibilidade à insulina, levando a um aumento desproporcional na concentração de cálcio intracelular (5).

Um estudo com o objetivo de investigar se a suplementação com vitamina D₃ leva à perda de peso em adultos com excesso de peso e obesidade, teve um n=445 pacientes, recebendo dose de vitamina D₃ ou placebo. Em conclusão, o PTH diminuiu e a 25(OH)D aumentou significativamente nos pacientes que receberam vitamina D₃, estabilizando os níveis séricos de 25(OH)D em média em 3 meses. Porém, a redução significativa de peso em indivíduos com sobrepeso e obesidade é improvável de ocorrer com a suplementação de vitamina D₃ (26).

Outro estudo avaliou a associação da adiposidade com níveis séricos de 25(OH)D e PTH em uma grande população de homens e mulheres mais velhos, onde concluíram que a medida de gordura corporal total está inversamente associada com níveis de 25(OH)D, e positivamente associada com os níveis de PTH (27).

Suplementação

A suplementação com vitamina D₂ ou vitamina D₃ é recomendada para doentes com deficiência da mesma. No presente momento, não há evidências suficientes para recomendar triagem para indivíduos que não estão em risco de deficiência, ou de prescrever vitamina D para alcançar níveis adequados de calcemia para a proteção cardiovascular (12). Em concordância, orientações da Endocrine Society publicadas em 2011, sugere que o rastreio da insuficiência de vitamina D seja feito apenas em indivíduos de risco, e não na população em geral. É sugerida a utilização de vitamina D em qualquer das isoformas (vitamina D₂ / vitamina D₃) para o tratamento e prevenção da insuficiência nesses indivíduos (<20 ng/mL). A dosagem se faz importante na monitorização de doenças congênitas e adquiridas do metabolismo da vitamina D e fosfato (24). No entanto, em estudo com 438 pacientes, foi evidenciado que não houve efeito benéfico com a suplementação de vitamina D em uma população que não é deficiente da mesma, comparando grupo placebo com grupo que recebeu a suplementação (28).

SUPLEMENTAÇÃO NA OSTEOPOROSE

Além da suplementação de cálcio, é recomendada a utilização de vitamina D simultaneamente com os fármacos administrados. A deficiência de vitamina D nestes pacientes é altamente prevalente e associada com manifestações extra-esqueléticas, cardiovasculares e metabólicas. É recomendado ter a concentração sérica de 25(OH)D de 30 ng/mL, o que geralmente requer uma dose de vitamina D, de pelo menos 800 UI por dia nesses pacientes (29).

A Endocrine Society recomenda a suplementação com vitamina D para prevenção de quedas, porém, não a recomenda além das necessidades diárias, com o ob-

jetivo de prevenir doenças ou morte cardiovascular ou aumentar a qualidade de vida (24).

SUPLEMENTAÇÃO PARA RECÉM NASCIDOS

O American Academy of Pediatrics recomenda suplementar todas as crianças que são amamentadas ou alimentadas com fórmula infantil com 400 UI de vitamina D desde os primeiros dias de vida. A suplementação deveria continuar até um ano de idade, quando as crianças devem começar a ingerir leite fortificado com vitamina D (1).

Hipervitaminose D

A intoxicação por vitamina D produz a hipercalcemia, acompanhada de outros fatores como anorexia, náuseas, poliúria, constipação, fraqueza, perda de peso, dor de cabeça, depressão, dores vagas, rigidez, calcificação de tecidos moles, nefrocalcinose, hipertensão e anemia. A hipercalcemia, hipercalcúria, e hiperfosfatemia por sua vez, são responsáveis por calcificações vasculares e cálculo renal, quando em longo prazo (6)(12).

A causa é o excesso de ingestão oral através de suplementação, e não por uma exposição prolongada da pele à luz UVB, sendo que, doses de até 4.000 UI (100 mg) não reportam nenhuma toxicidade. A contra indicação para a suplementação de vitamina D é a hipercalcemia (30). Além disso, a intoxicação também causa hiperfosfatemia, sendo o quadro clínico habitualmente também inespecífico como o da hipercalcemia, que quando mantida pode levar a nefrocalcinose, hipercalcúria e hipertensão de causa renal (31).

O limite superior tolerável de vitamina D, principalmente em indivíduos sem risco, não deve ser excedido sem supervisão médica, devendo ser de 1.000 UI/dia em crianças até aos 6 meses, 1.500 UI/dia em crianças dos 6 meses ao 1 ano, 2.500 UI/dia em crianças entre os 1-3 anos, 3.000 UI/dia dos 4-8 anos e 4.000 UI/dia para todos acima dos 8 anos de idade. No entanto, valores mais elevados podem ser necessários para corrigir o déficit de vitamina D (24).

O nível sérico de 25(OH)D no caso de intoxicação geralmente apresenta-se muito elevado nos indivíduos (> 150 ng/mL) (6)(12). Sendo assim, o tratamento desta intoxicação inclui remoção imediata da fonte exógena, mas também a correção das alterações do metabolismo fosfocálcico (31).

Considerações finais

Níveis adequados de vitamina D no organismo são extremamente necessários, considerando que há re-

ceptores da mesma em quase todas as células humanas, com raras exceções, como as hemácias. Seus benefícios estão presentes desde a saúde óssea, homeostasia e participação no metabolismo celular, até regulação dos sistemas imune, cardiovascular e esquelético. Diante do fato da hipovitaminose D ser considerada um problema mundial de saúde pública, seria interessante se houvesse no Brasil uma suplementação alternativa, em doses consideradas adequadas em alimentos de fácil acesso da população.

AUTORA CORRESPONDENTE

VANESSA DE OLIVEIRA (nessah.deoliveira@gmail.com)

Referências bibliográficas

- Kulie T, Groff A, Redmer J, Hounshell J, Schrage S. Vitamin D: an evidence-based review. *J Am Board Fam Med* 2009; 22 (6): 698-706.
- Junior EP dos S, Fernandes D de C, Almeida ATF de, Borges F de A, Novaes JAR. Epidemiologia da deficiência de vitamina D. *Rev Cient ITPAC* 2011; 4 (3) Pub. 2.
- Castro LCG de. O sistema endocrinológico vitamina D. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2011; 55 (8): 566-75.
- Penido MG, Alon US. Phosphate homeostasis and its role in bone health. *Pediatr Nephrol* 2012; 27 (11): 2039-48.
- Schuch NJ, Garcia VC, Martini LA. Vitamina D e doenças endocrinometabólicas. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009; 53 (5): 625-33.
- Hosseini-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for Health: a global perspective. *Mayo Clin Proc* 2013; 88 (7): 720-55.
- Barral D, Barros AC, Araújo RPC de. Vitamina D: uma abordagem molecular. *Pesq Bras Odontoped Clin Integr* 2007; 7 (3): 309-15.
- Marques CDL, Dantas AT, Fragoso TS, Duarte ALBP. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. *Rev Bras Reumat* 2010; 50 (1): 67-80.
- Bandeira F, Griz L, Dreyer P, Eufrazino C, Bandeira C, Fresse E. Vitamin D deficiency: a global perspective. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006; 50 (4): 640-6.
- Gallagher JC, Yalamanchili V, Smith LM. The effect of vitamin D supplementation on serum 25(OH)D in thin and obese women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013; 136: 195-200.
- Premaor MO, Furlanetto TW. Hipovitaminose D em adultos: entendendo melhor a apresentação de uma velha doença. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006; 50 (1): 25-37.
- 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.
- Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (6 Suppl): 1678S-88S.
- Lips P, Gielen E, van Schoor NM. Vitamin D supplements with or without calcium to prevent fractures. *Bonekey Rep* 2014; 3: 512.
- Savaira GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araújo LMQ, Vieira JGH, Maeda SS *et al.* Prevalência da deficiência, insuficiência de vitamina D e hiperparatireoidismo secundário em idosos institucionalizados e moradores na comunidade da cidade de São Paulo, Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51 (3): 437-42.
- Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K *et al.* Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117: 503-11.
- Martins D, Wolf M, Pan D, Zadshir A, Tareen N, Thadhani R *et al.* Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1159-65.
- Burgaz A, Orsini N, Larsson SC, Wolk A. Blood 25-hydroxyvitamin D concentration and hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2011; 29 (4): 636-45.
- Osborne JE, Hutchinson PE. Vitamin D and systemic cancer: is this relevant to malignant melanoma? *Br J Dermatol* 2002; 147 (2): 197-213.
- Teft WA, Gong IY, Dingle B, Potvin K, Younus J, Vandenberg TA *et al.* CYP3A4 and seasonal variation in vitamin D status in addition to CYP2D6 contribute to therapeutic endoxifen level during tamoxifen therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 139 (1): 95-105.
- Fukumori S, Murata T, Taguchi M, Hashimoto Y. Rapid and drastic induction of CYP3A4 mRNA expression via vitamin D receptor in human intestinal LS180 cells. *Drug Metab Pharmacokinet* 2007; 22 (5): 377-81.
- Kragt JJ, Amerongen BM van, Killestein J, Dijkstra CD, Uitdehaag BMJ, Polman CH *et al.* Higher levels of 25-hydroxyvitamin D are associated with a lower incidence of multiple sclerosis only in women. *Mult Scler* 2009; 15 (1): 9-15.
- Willer CJ, Dymant DA, Sadovnick AD, Rothwell PM, Murray TJ, Ebers GC. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population-based study. *Br Med J* 2005; 330 (7483): 120-3.
- Alves M, Bastos M, Leitão F, Marques G, Ribeiro G, Carrilho F. Vitamina D—importância da avaliação laboratorial. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab* 2013; 8(1): 32-9.
- Esteghamati A, Aryan Z, Esteghamati A, Nakhjavani M. Differences in vitamin D concentration between metabolically healthy and unhealthy obese adults: Associations with inflammatory and cardiometabolic markers in 4391 subjects. *Diabetes Metab* 2014; pii: S1262-3636(14)00046-9. doi: 10.1016/j.diabet.2014.02.007.

26. Sneve M, Figenschau Y, Jorde R. Supplementation with cholecalciferol does not result in weight reduction in overweight and obese subjects. *Eur J Endocrinol* 2008; 159 (6): 675-84.
27. Snijder MB, van Dam RM, Visser M, Deeg DJH, Dekker JM, Bouter LM, Seidell JC *et al.* Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (7): 4119-23.
28. Jorde R, Hutchinson NS, Kjærgaard M, Sneve M, Grimnes G. Supplementation with high doses of vitamin D to subjects without vitamin D deficiency may have negative effects: pooled data from four intervention trials in tromsø. *ISRN Endocrinol* 2013; 2013: 348705.
29. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet* 2011; 377 (9773): 1276-87.
30. Nowson CA. Vitamin D and health in adults in Australia and New Zealand: a position statement. *Med J Aust* 2012; 197 (10): 553-4.
31. Santa SF, Chicamba V, Valente R, Ventura L, Ramos J, Barata D *et al.* Coma hipocalcémico por hipervitaminose D. *Acta Pediatr Port* 2008; 39 (2): 75-8.

Recibido: 27 de febrero de 2014

Aceptado: 6 de junio de 2014