

Vitamina D

Sumário

1. INTRODUÇÃO	2
1.1. Vitamina D.....	2
1.1.1. <i>Fisiologia, metabolismo e funções biológicas</i>	2
2. DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D.....	5
2.1. Prevalência	5
2.2. Principais causas e efeitos	6
2.3. Principais consequências.....	8
2.4. Diagnóstico Laboratorial	9
2.4.1 Dosagens de 25 hidroxivitamina D & 1,25 dihidroxivitamina D.....	8
2.4.2 Métodos de Dosagem da 25-hidroxivitamina D.....	9
2.4.3. Valores de Referência da 25-hidroxivitamina D.....	10
3. RECOMENDAÇÕES PARA A TRIAGEM DO STATUS DA VITAMINA D	12
4. REFERÊNCIAS.....	122

1. INTRODUÇÃO

1.1. Vitamina D

1.1.1. Fisiologia, metabolismo e funções biológicas

Em 1922, McCollum e cols. identificaram um agente presente no óleo de fígado de bacalhau com propriedades regulatórias sobre o metabolismo ósseo e capaz de curar o raquitismo. Os autores consideraram esse fator como a quarta vitamina e a nomearam vitamina D.¹ Posteriormente, foi observado que a estrutura molecular da vitamina D apresentava características de hormônio e, assim, a vitamina D não é mais considerada uma vitamina verdadeira e sim um pró-hormônio.²

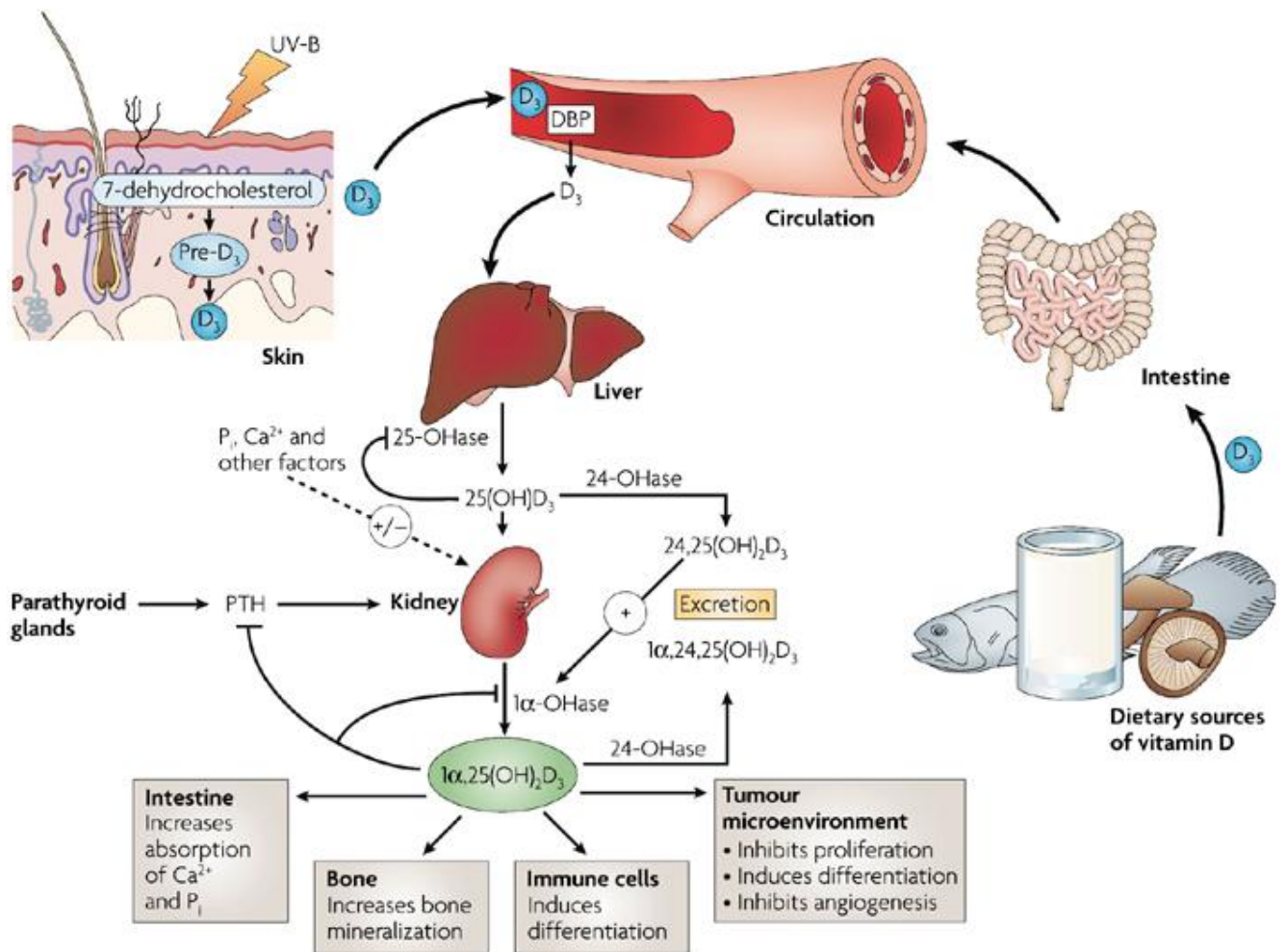
Existem duas formas de vitamina D: D₂ ou ergocalciferol e D₃ ou colecalciferol. A vitamina D₂ é obtida de leveduras, cogumelos e lanolina expostos a radiação UV.³ A vitamina D₃ é produzida na pele por uma reação fotolítica não-enzimática e obtida pela ingestão de peixes como salmão e sardinha, de óleo de fígado de bacalhau e gema de ovos.^{2,3,4} Ambas são utilizadas na fortificação de alimentos e em suplementos orais de vitamina D.⁵

Com a exposição à radiação solar ultravioleta B (UVB) o 7-hidrocolesterol presente na pele é convertido em pré-vitamina D₃, a qual é imediatamente convertida em vitamina D₃. A vitamina D (D₂, D₃ ou ambas) ingerida é incorporada aos quilomicrons, os quais são absorvidos pelo sistema linfático e, alcançam o sangue venoso. A vitamina D sintetizada na pele ou ingerida pode ser armazenada e posteriormente, liberada das células adiposas. No sangue, a vitamina D liga-se à proteína transportadora de vitamina D e no fígado, é convertida à 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), pela enzima D-25-hidroxilase (25-OHase). Nos rins, a 25-hidroxivitamina D é novamente hidroxilada pela 25-hidroxivitamina D-1 α -hidroxilase (1-OHase), gerando sua forma biologicamente ativa, a 1,25-dihidroxivitamina D (3,4,5,6). A 1,25-dihidroxivitamina D interage com seus receptores presentes em diversos tecidos. No intestino delgado aumenta a absorção de

cálcio e fósforo oriundos da dieta em 30 – 40% e em 80%, respectivamente. A interação com o receptor das células ósseas induz a maturação de pré-osteoclastos a osteoclastos. Osteoclastos maduros mobilizam cálcio e fósforo dos ossos, mantendo os níveis desses minerais no sangue. Níveis adequados de cálcio e fósforo promovem a mineralização dos ossos.⁵ No rim, a 1,25-dihidroxitamina D estimula a reabsorção de cálcio do filtrado glomerular.⁶ A produção de 1,25-dihidroxitamina D é finamente regulada pelo paratormônio (PTH) e pelos níveis séricos de cálcio e fósforo.⁵ Quando há deficiência de vitamina D, o conseqüente aumento de PTH restabelece a homeostase do cálcio.⁷ Por outro lado, a 1,25-dihidroxitamina D diminui a síntese e secreção de PTH diretamente por diminuição da atividade das paratireóides e indiretamente pelo aumento do cálcio sérico.^{5,7} Além disso, a 1,25-dihidroxitamina D estimula sua própria destruição aumentando a produção de hidroxilase que metaboliza a 25-hidroxitamina D e a 1,25-dihidroxitamina D em sua forma inativa, o ácido calcitrico, que é hidrossolúvel e eliminado pela bile.⁶

A 1,25-dihidroxitamina D apresenta ampla gama de ações biológicas, atuando na maioria dos tecidos do organismo. Dentre suas múltiplas ações, pode-se destacar a inibição da proliferação celular e indução da diferenciação celular terminal, inibição da angiogênese, estimulação da produção de insulina, inibição da produção de renina e estimulação da produção de catelicina por macrófagos, importante na defesa imune inata contra agentes infecciosos.⁶

Figura 1- Metabolismo da Vitamina D¹



Fonte: http://www.nature.com/nrc/journal/v7/n9/fig_tab/nrc2196_F1.html

1.1.2. Evidências das ações da Vitamina D além do Sistema Musculoesquelético

Além dos efeitos no sistema musculoesquelético, a deficiência de vitamina D apresenta impacto em diversos outros órgãos. Células dos tecidos cerebral, da próstata, mama e cólon, assim como células do sistema imune, apresentam receptores para a vitamina D e respondem à 1,25-dihidroxitamina D, além de possuírem atividade de hidroxilação.⁵ Além disso, a 1,25-dihidroxitamina D é responsável pela regulação de mais de 200 genes, o que se relaciona com os múltiplos efeitos benéficos para a saúde atribuídos à vitamina D.⁶

Diversos estudos, prospectivos e retrospectivos, têm sugerido que a deficiência de vitamina D possa estar associada com maior risco de desenvolver vários tipos de câncer, incluindo cólon, próstata, mama e pâncreas; doenças cardiovasculares e cerebrovasculares; doenças autoimunes, incluindo diabetes, artrite reumatóide, doença de *Crohn* e esclerose múltipla; doenças infecciosas, além de disfunções neuromusculares.^{5,6,8,9,10} Entretanto, ainda não há evidência dos benefícios da vitamina D na redução do risco de desenvolver essas doenças ou mesmo na melhora da qualidade de vida, sendo os dados disponíveis inconsistentes, inconclusivos quanto à causalidade e insuficientes para recomendar diferentes níveis séricos de vitamina D, como medida de prevenção de condições não relacionadas ao sistema musculoesquelético.^{6,8}

2. DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D

2.1. Prevalência

Considerando os valores de referência para vitamina D atualmente preconizados, estima-se que cerca de 1 bilhão de pessoas em todo o mundo apresente deficiência ou insuficiência de vitamina D.⁵ Nos EUA, Canadá e Europa entre 20 e 100% dos idosos vivendo em comunidade apresentam deficiência de vitamina D.⁶ Estudos envolvendo crianças e adultos jovens nos EUA revelaram que aproximadamente 50% dos participantes apresentavam níveis séricos de 25-hidroxivitamina D inferiores a 20ng/mL (50 nmol/L). O mesmo foi observado em 30 a 50% de crianças e adultos na Arábia Saudita, Austrália, Turquia, Índia e Líbano.⁵ Valores médios de 25 hidroxivitamina D abaixo de 30ng/ml (75 nmol/L) foram também encontrados em estudos incluindo diferentes grupos etários e em gestantes realizados em outros países, como Irã, Rússia, Mongólia, China, Argentina, Chile e Brasil.¹¹

2.2. Principais causas e efeitos

Como a luz solar é a principal fonte de vitamina D, a exposição inadequada ao sol, traduzida pelo estilo de vida moderno com redução de atividades ao ar livre, utilização frequente de chapéus, roupas e cremes com filtro solar e com maior poluição atmosférica, é a principal causa da deficiência de vitamina D. Além dessa, várias outras condições estão relacionadas com a deficiência de Vitamina D, conforme apresentado no Quadro 2.

QUADRO 1: Causas e efeitos da deficiência de vitamina D		
CAUSA	MECANISMO	EFEITO
Redução da síntese cutânea		
Uso de creme com fator de proteção solar	A radiação UVB é absorvida pelo creme	Reduz a síntese de vitamina D ₃ – FPS 8 em 92,5%; FPS 15 em 99%.
Pigmentação da pele	A radiação UVB é absorvida pela melanina	Reduz em até 99% a síntese de vitamina D ₃ .
Envelhecimento	Redução do 7-deidrocolesterol na pele	Reduz a síntese de vitamina D ₃ em cerca de 70%.
Hora do dia, estação do ano e latitude:	Quanto mais oblíquo o ângulo solar de zênite, menor a intensidade da radiação UVB que alcança a terra. A incidência de radiação UVB alcança níveis máximos ao meio dia, no verão, ao nível da linha do equador (latitude zero).	Acima de 35 graus de latitude norte (Atlanta, EUA, p.ex.), de novembro a fevereiro, pouca ou nenhuma vitamina D é sintetizada.
Indivíduos com tatuagens ou queimaduras da pele	Redução acentuada do 7-deidrocolesterol na pele	Reduz a síntese de vitamina D ₃ .
Diminuição da biodisponibilidade		
Mabsorção	Redução da absorção de gordura (fibrose cística, doença celíaca, de <i>Whipple</i> e de <i>Crohn</i> , medicamentos que reduzem a absorção de colesterol etc.)	Impede a habilidade do organismo de absorver vitamina D.
Obesidade	Há sequestro de vitamina D pela grande quantidade de células adiposas. Existe uma relação inversa entre o índice de massa corporal e o nível de 25-hidroxivitamina D	Reduz a disponibilidade de vitamina D.
Aumento do Catabolismo		

Anticonvulsivantes, corticosteróides, tratamento anti-retroviral altamente ativo, medicamentos anti-rejeição	Ativação de receptores de esteróides e xenobióticos ou no receptor pregnano X (receptores nucleares; agem como fatores de transcrição quando ativados pela ligação de moléculas específicas)	Ativa a destruição de 25-hidroxitamina D e 1,25-dihidroxitamina D na forma inativa de ácido calcitrico.
Aleitamento materno		
O leite humano apresenta pequena quantidade de vitamina D	A quantidade de vitamina D proveniente da dieta é insuficiente	Aumenta o risco de deficiência de vitamina D quando o leite materno é a única fonte de nutrição, especialmente após os 6 meses de idade.
Redução da síntese de 25-hidroxitamina D		
Disfunção hepática leve a moderada	Redução da hidroxilação da vitamina D	Causa má absorção de vitamina D, mas a produção de 25-hidroxitamina D é possível.
Disfunção hepática igual ou superior a 90%		Resulta na incapacidade de produzir 25-hidroxitamina D em quantidade suficiente.
Aumento da perda urinária de 25-hidroxitamina D		
Síndrome Nefrótica	Perda da 25-hidroxitamina D ligada à proteína ligadora de vitamina D	Resulta em perda substancial de 25-hidroxitamina D na urina.
Redução da síntese de 25-hidroxitamina D		
Doença renal crônica (taxa de filtração glomerular estimada: 31 - 89 ml/min/1.73 m ²)	A hiperfosfatemia aumenta a produção do fator de crescimento de fibroblastos que diminui a atividade da 25-hidroxitamina D-1 α -hidroxilase	Reduz a fração excretada de fósforo e diminui os níveis séricos de 1,25-dihidroxitamina D.
Doença renal crônica (taxa de filtração glomerular estimada: <30 ml/min/1.73 m ²)	Incapacidade de sintetizar quantidades adequadas de 1,25-dihidroxitamina D	Causa hipocalcemia, hiperparatireoidismo secundário, doença renal e óssea.
Condições Clínicas hereditárias do metabolismo de vitamina D		
Raquitismo pseudo-deficiente de vitamina D (Raquitismo dependente de vitamina D tipo 1)	Mutação do gene da 25-hidroxitamina D-1 α -hidroxilase renal (<i>CYP27B1</i>)	Causa redução ou ausência da síntese renal de 1,25-dihidroxitamina D.
Raquitismo resistente à vitamina D (Raquitismo dependente de vitamina D tipo 2)	Mutação do gene do receptor de vitamina D	Causa resistência parcial ou completa a ação da 1,25-dihidroxitamina D, resultando em níveis elevados de 1,25-dihidroxitamina D.
Raquitismo dependente de vitamina D tipo 3	Superprodução de proteínas celulares reguladoras da vitamina D	Impede a ação da 1,25-dihidroxitamina D na transcrição, causando resistência na célula alvo e elevação dos níveis de 1,25-dihidroxitamina D.
Condições clínicas adquiridas do metabolismo de vitamina D		

Osteomalacia oncogênica	Secreção de fator de crescimento de fibroblasto pelo tumor e, possivelmente, de outras fosfatinas.	Causa fosfatúria, redução da absorção intestinal fósforo, hipofosfatemia, e redução da atividade da 25-hidroxitamina D-1 α -hidroxilase renal, resultando em níveis séricos baixos de 1,25-dihidroxitamina D
Hiperparatireoidismo Primário	O aumento dos níveis de hormônio paratireoidiano leva ao aumento da conversão de 25-hidroxitamina D em 1,25-hidroxitamina D	Redução dos níveis de 25-hidroxitamina D e aumento dos níveis de 1,25-dihidroxitamina D
Doenças granulomatosas: sarcoidose, tuberculose e outras condições, incluindo alguns linfomas	Conversão por macrófagos da 25-hidroxitamina D em 1,25-dihidroxitamina D	Redução dos níveis de 25-hidroxitamina D e aumento dos níveis de 1,25-dihidroxitamina D
Hipertireoidismo	Aumento do catabolismo de 25-hidroxitamina D	Redução dos níveis de 25-hidroxitamina D

Fonte: Adaptado de Hollick, 2007.

2.3. Principais consequências

A deficiência de vitamina D resulta em anormalidades do metabolismo de cálcio e fósforo, que em última instância ocasiona a mineralização defeituosa dos ossos, traduzida clinicamente pelos quadros de raquitismo e osteomalacia em crianças e adultos, respectivamente. Além disso, a deficiência de vitamina D causa fraqueza muscular que, em crianças, leva a dificuldade de se manter em ortostatismo e deambular e, em idosos, a quedas mais frequentes e, portanto, ao maior risco de fraturas. A *U.S. Preventive Services Task Force* recomenda a suplementação de vitamina D com o objetivo de evitar quedas em idosos residentes na comunidade, que estão em maior risco devido ao histórico recente de quedas ou deficiência de vitamina D.¹¹

2.4. Diagnóstico Laboratorial

2.4.1. Dosagens de 25 hidroxivitamina D & 1,25 dihidroxivitamina D

O nível sérico de vitamina D deve ser avaliado através da dosagem de 25-hidroxivitamina D que é a forma circulante mais estável e predominante, sendo considerado o melhor marcador do *status* de vitamina D.^{2,6,12} Vale ressaltar que essa abordagem representa mais uma medida do estoque da vitamina D do que da sua função.² Em condições fisiológicas, 95% do total de vitamina D circulante corresponde a 25 hidroxivitamina D₃ (colecalfiferol), enquanto que a 25 hidroxivitamina D₂ (ergocalciferol) corresponde a uma pequena fração, a menos que o indivíduo esteja em uso de suplemento contendo vitamina D₂.¹²

Diferentemente da 25-hidroxivitamina D, a medida da 1,25 dihidroxivitamina D não é recomendada para avaliar rotineiramente o *status* da vitamina D, uma vez que níveis séricos normais ou mesmo aumentados, podem ser encontrados em pacientes com deficiência de vitamina D, devido ao hiperparatireoidismo secundário, situação na qual a elevação do PTH resulta no aumento da atividade da enzima 1 alfa-hidroxilase, com conseqüente incremento na conversão da 25-hidroxivitamina D em 1,25 dihidroxivitamina D.⁶

O uso da dosagem de 1,25 dihidroxivitamina D se restringe ao acompanhamento de pacientes com doenças adquiridas ou hereditárias do metabolismo da vitamina D e fosfato, incluindo: doença renal crônica, hiperfosfatúrias hereditárias, osteomalacia oncogênica, pseudodeficiência de vitamina D e raquitismo resistente à vitamina D, bem como, doenças granulomatosas crônicas, como sarcoidose e alguns linfomas.⁶

2.4.2 Métodos de Dosagem da 25-hidroxivitamina D

Existem basicamente dois tipos de métodos para a dosagem da 25-hidroxivitamina D: (a) os imunológicos, que incluem radioimunoensaio, ensaio imunoenzimático a quimioluminescência; e (b) aqueles baseados em separação cromatográfica seguida por detecção direta não-imunométrica, como a cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC, do inglês, *high performance liquid chromatography*) e a cromatografia líquida associada à espectrometria de massa em tandem (LC – MS/MS, do inglês, *liquid chromatography–tandem mass spectrometry*).¹³

A HPLC e LC-MS/MS apresentam melhor desempenho, com menor imprecisão e maior exatidão, entretanto, apresentam procedimentos técnicos laboriosos e demorados, necessitando de equipamentos de custo elevado e profissionais especializados.^{12,13,14} O LC-MS/MS tem sido usado como método de referência em estudos de comparação de métodos.¹⁴ Os ensaios imunométricos são mais utilizados nos laboratórios clínicos por sua maior conveniência, pois são rápidos, de baixa complexidade e facilmente automatizados, comportando grandes rotinas. Por outro lado, apresentam desempenho pior, com maior imprecisão e variabilidade entre os diferentes métodos.^{12,13,14} Estudo recente, comparando métodos imunométricos amplamente utilizados no laboratório clínico, demonstrou que nenhum deles foi capaz de quantificar com exatidão concentrações de 25 hidroxivitamina D inferior a 8ng/mL (20 nmol/L).¹²

Médicos assistentes devem estar atentos para o fato de que a variabilidade entre métodos e laboratórios pode impactar nos resultados de dosagem de 25-hidroxivitamina D com implicações para o acompanhamento de pacientes em terapia suplementar de vitamina D, já os laboratórios clínicos devem estar cientes das limitações dos ensaios utilizados.^{12,14} Além disso, variações intra-individual e sazonal podem causar flutuações dos níveis de 25-hidroxivitamina D de até 12% e 20%, respectivamente.¹⁵ Cabe destacar que tem sido observada uma redução da variabilidade interlaboratorial nos últimos anos – de 30% em 1995 para 15% em 2011.¹⁴ Espera-se que essa melhoria da medida da vitamina D deva continuar, uma vez que os fabricantes de reagentes estão, cada vez mais, reconhecendo as limitações dos seus

ensaios e atuando para saná-las e iniciativas de padronização dos métodos e de desenvolvimento de padrões de referência encontram-se em curso.¹²

2.4.3. Valores de Referência da 25-hidroxivitamina D

O nível sérico de 25 hidroxivitamina D que define deficiência de vitamina D permanece controverso, especialmente devido às diferenças dos métodos de dosagens usados nos diversos estudos epidemiológicos. Os valores que definem deficiência, insuficiência e suficiência de 25-hidroxivitamina D baseiam-se, em parte, em estudos que avaliaram os níveis séricos de paratormônio e a absorção intestinal de cálcio.^{5,6,8} A Tabela 1 apresenta os níveis séricos relacionados ao status de 25-hidroxivitamina D atualmente considerados para adultos, crianças e gestantes.^{5,6,8,16} A maioria dos autores considera que os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D devam ser maiores que 20 ng/mL (50 nmol/l), mas alguns têm recomendado níveis mais elevados, acima de 30 ng/mL (75 nmol/l) ou mesmo 30 ng/mL (100 nmol/l).¹⁷

TABELA 1: Valores de Referência da 25-hidroxivitamina D

Status de 25 - hidroxivitamina D	Concentração sérica ^a	
	ng/mL ^b	nmol/L
Deficiência	≤20	≤50
Insuficiência	21 – 29	52,5 – 72,5
Suficiência	≥30	≥75
Intoxicação	≥150	≥374

^a Para converter ng/L em nmol/L multiplique por 2.5. ^b ng/mL ou µg/L.

Fonte: HOLICK, 2007; HOLICK et al, 2011; ROSS et al, 2011; BAILEY et al, 2013.

3. RECOMENDAÇÕES PARA A TRIAGEM DO STATUS DA VITAMINA D

A dosagem de vitamina D é recomendada especificamente para aqueles indivíduos que apresentam risco para o desenvolvimento da sua deficiência (Quadro 2).¹⁸ Não há evidência que demonstre os benefícios da triagem populacional, bem como, para a avaliação de indivíduos que não estejam em risco para a deficiência de vitamina D.

QUADRO 2: Principais fatores de risco para deficiência ou insuficiência de vitamina D
<ul style="list-style-type: none">• Pele de cor naturalmente escura• Pouca ou nenhuma exposição à luz solar• Uso irrestrito de chapéus, roupas ou cremes com filtro solar• Alimentação exclusiva com leite materno• Gestações múltiplas, com intervalos curtos• Idosos, obeso, indivíduos institucionalizados• Dieta vegetariana (ou ausência de ingestão de peixes)• Mabsorção intestinal, síndrome do intestino curto, doença hepática colestática• Uso de anticonvulsivantes, rifampicina, colestiramina, corticosteróides, tratamento anti-retroviral altamente ativo

Adaptado de: PEARCE & CHEETHAM, 2010.

4. REFERÊNCIAS

1. McCollum EV, Pitz W, Simmonds N, Becker JE, Shipley PG, Bunting RW. The effect of additions of fluorine to the diet of the rat on the quality of the teeth. 1925. Studies on experimental rickets. XXI. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. 1922. The effect of additions of fluorine to the diet of the rat on the quality of the teeth. 1925. J. Biol. Chem. 1922; 53(2):293-312.
2. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. Mayo Clin Proc. 2011; 86(1):50-60.
3. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat - Concise review for clinicians. Mayo Clin Proc. 2010; 85(8):752-58.

4. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(2):471–78.
5. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357(3):266-81.
6. 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):1911–1930
7. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81(3):353-73.
8. Ross AC 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*
9. Moyer VA. Prevention of Falls in Community-Dwelling Older Adults: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2012;157(3):197-204
10. Woloszynska-Read A. Vitamin D and cancer: Clinical aspects. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011; 25(4):605–15
11. van Schoor NM, Lips P. Worldwide vitamin D status. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011; 25(4) 671–680
12. Farrell CL. State-of-the-art vitamin d assays: a comparison of automated immunoassays with liquid chromatography–tandem mass spectrometry methods. *Clin Chem.* 2012; 58(3):531-42
13. Wallace AM et al. Measurement of 25-hydroxyvitamin D in the clinical laboratory: current procedures, performance characteristics and limitations. *Steroids.* 2010; 75:477-88.
14. Carter GD. 25-Hydroxyvitamin D: a difficult analyte. *Clin Chem.* 2012; 58(3):486–88.
15. Viljoen A, Singh DK, Farrington K, Twomey PJ. Analytical quality goals for 25-vitamin D based on biological variation. *J Clin Lab Anal.* 2011; 25(2) 130–133.
16. Bailey D, Colantonio D, Kyriakopoulou L, Cohen AH, Chan MK, Armbruster D, et al. Marked biological variance in endocrine and biochemical markers in childhood: establishment of pediatric reference intervals using healthy community children from

the canadian laboratory initiative for pediatric reference intervals cohort. Clin Chem. 2013; 59(9).

17. vieth R. Why the minimum desirable serum 25-hydroxyvitamin D level should be 75 nmol/L (30 ng/ml). Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2011; 25(4) 681–691.

18. Pearce SHS, Cheetham TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. BMJ. 2010; 340:142-47