

## **VITAMINA D – ATUALIZAÇÃO**

Após síntese na pele ou ingestão pela dieta, a vitamina D é convertida em 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) no fígado e, posteriormente, em seu metabólito ativo, a 1,25-di-hidroxivitamina D (1,25(OH)<sub>2</sub>D), nos rins, sob a influência do paratormônio (PTH). Do ponto de vista prático, são os únicos metabólitos que têm importância diagnóstica nesse contexto.

### **SOLICITAÇÃO DE EXAMES PARA DOSAGEM DE VITAMINA D:**

Utilidade dos metabólitos da vitamina D:

- 25(OH)D – Constitui o melhor marcador da deficiência de vitamina D e da intoxicação exógena, razões que mais frequentemente levam à indicação dessa investigação. É, portanto, o exame mais adequado para avaliar o status de vitamina D por refletir com maior fidelidade suas reservas corporais. Relativamente estável essa dosagem não recebe influência de hormônios ou do cálcio da dieta e deve ser realizado, inclusive, como rastreamento, uma vez que a hipovitaminose pode estar presente mesmo com cálcio, PTH e calciúria normais.
- 1,25(OH)<sub>2</sub>D – Seu uso tem caráter de exceção, estando indicado, juntamente com a dosagem da 25(OH)D, em doentes renais crônicos, em pacientes com deficiência de alfa-1-hidroxilase, também conhecida por raquitismo dependente de vitamina D, e no diagnóstico diferencial de hipercalcemia por doenças granulomatosas.

### **VALORES DE REFERÊNCIA:**

Recentemente a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) anunciou a mudança do valor de referência da Vitamina D. Segundo a nota publicada pela Sociedade, até então o valor normal era acima de 30 ng/mL. Porém, atualmente estão sendo aceitos valores a partir de 20 ng/mL.

Ainda segundo o comunicado, pacientes que estão entre as dosagens de 20 a 30 ng/mL não necessitam de reposição da vitamina.

O Departamento de Metabolismo Ósseo e Mineral da SBEM, presidido pela Dra. Carolina Moreira, informou que os valores de normalidade da 25 OH vitamina D vêm sendo discutidos há algum tempo pelas Sociedades. Esse valor de referência de 30 ng/mL havia sido proposto pela Endocrine Society e a SBEM.

O posicionamento do Departamento após a alteração é de que:

- Maior do que 20 ng/mL é o desejável para população geral saudável;
- Entre 30 e 60 ng/mL é o recomendado para grupos de risco como idosos, gestantes, pacientes com osteomalácia, raquitismos, osteoporose, hiperparatireoidismo secundário, doenças inflamatórias, doenças autoimunes e renal crônica e pré-bariátricos;
- Entre 10 e 20 ng/mL é considerado baixo com risco de aumentar remodelação óssea e, com isso, perda de massa óssea, além do risco de osteoporose e fraturas;
- Menor do que 10 ng/mL muito baixa e com risco de evoluir com defeito na mineralização óssea, que é a osteomalácia, e raquitismo.

A seguir descrevemos uma revisão/atualização sobre o tema, realizada pelo médico Vin Tangpricha, professor da área de Endocrinologia e Metabolismo da faculdade de Medicina Universidade de Emory, publicada no Medscape em 26 de outubro de 2017:

<https://emedicine.medscape.com/article/128762-overview#a7>

Drugs & Diseases > Endocrinology

Vitamin D Deficiency and Related Disorders

Updated: Oct 26, 2017

Author: Vin Tangpricha, MD, PhD; Chief Editor: Romesh Khardori, MD, PhD.

A Deficiência de vitamina D pode ocorrer devido exposição inadequada ao sol; má absorção; catabolismo acelerado de certos medicamentos; e, em crianças, devido a pequena quantidade de vitamina D encontrada no leite materno.

Como manifestações mais graves em crianças, a deficiência de vitamina D pode resultar em raquitismo; e em adultos, osteomalácia.

### **Sinais e sintomas**

A deficiência de Vitamina D é frequentemente silenciosa. Em crianças observa-se atraso na deambulação ou preferência por se manter sentada por longos períodos. Já em adultos pode se apresentar com dor muscular e câimbras.

No exame físico pode ser observado arqueamento das pernas em crianças e em adultos, dor em periósteo, melhor detectada pela pressão do esterno ou tíbia

### **Diagnóstico laboratorial**

A dosagem sérica de 25-hydroxi vitamina D é a melhor forma de determinar o nível de vitamina D.

- Entre 21-29 ng/mL (52.5-72.5 nmol/L): Insuficiência;
- < 20 ng/mL (< 50 nmol/L): Deficiência.

Embora nem sempre seja solicitado, a medida do PTH (PARATORMÔNIO) pode auxiliar no diagnóstico de deficiência de Vitamina D, uma vez que níveis de PTH estão frequentemente elevados nesta deficiência devido ao hiperparatireoidismo secundário.

O "Screening" da Vitamina D é recomendado apenas naqueles indivíduos de alto risco para deficiência da Vitamina D, como:

- Pacientes com Osteoporose;
- Síndrome de má absorção;
- Indivíduos hispânicos e negros;
- Pessoas obesas (IMC >30 kg/m<sup>2</sup>);

- Desordens que afetam o metabolismo da Vitamina D e Fosfato (Ex: Insuficiência Renal Crônica).

### **Tratamento**

O tratamento recomendado para crianças de até um ano de idade com deficiência de vitamina D é:

- 2000 UI/dia de vitamina D 2 ou D 3 por 6 semanas ou
- 50,000 UI de vitamina D 2 ou D 3 1x/semana por seis semanas
- Assim que os níveis séricos da 25 hidroxí vitamin D excederem 30 ng/mL, deve ser realizado tratamento de manutenção de 400-1000 UI/dia

### **O tratamento recomendado para pacientes entre 1 e 18 anos de idade é:**

- 2000 UI/dia de vitamina D 2 ou D 3 por 6 semanas ou
- 50,000 UI de vitamina D 2 ou D 3 1x/semana por seis semanas
- Assim que os níveis séricos da 25 hidroxí vitamin D excederem 30 ng/mL, deve ser realizado tratamento de manutenção de 600-1000 UI/dia

### **O tratamento recomendado para adultos é:**

- 6000 UI/dia de vitamina D 2 ou D 3 por 8 semanas ou
- 50.000 UI de vitamina D 2 ou D 3 1x/semana por 8 semanas
- Assim que os níveis séricos da 25 hidroxí vitamina D excederem 30 ng/mL, deve ser realizado tratamento de manutenção de 1500-2000 UI/dia

### **O tratamento recomendado para pacientes obesos, com Síndrome de má absorção ou uso de medicamentos que interferem no metabolismo da Vitamina D é:**

- Pelo menos 6000 a 10,000 UI de Vitamina D diariamente.
- Assim que os níveis séricos da 25 hidroxí vitamina D excederem 30 ng/mL, deve ser realizado tratamento de manutenção de 3000 a 6000 UI/dia

Se a concentração da 25 Hidroxi Vitamina D persiste baixa a despeito da correção com vitamina D oral, sessões de terapia com UVB podem ser consideradas.

### **Prevenção**

A exposição solar sem proteção é a maior fonte de vitamina D tanto para crianças como para adultos.

A exposição sem proteção ao sol entre as 10 horas da manhã e às 3 da tarde, produz vitamina D na pele, que pode durar pelo menos duas vezes mais quando comparada com a vitamina D ingerida.

Uma maior pigmentação da pele, idade e uso de protetor solar reduzem a produção de vitamina D pela pele.

A dose de ingestão de Vitamina D recomendada na dieta para pacientes com risco de deficiência de Vitamina D é:

- Em bebês e crianças de até 1 ano de idade, pelo menos 400 UI/dia
- Em crianças e adolescentes entre 1 e 18 anos de idade pelo menos 600 UI/dia
- Em adultos entre 19-50 anos, pelo menos 600 UI/dia

Até o momento não se sabe qual a dose ideal para manutenção dos benefícios da saúde óssea.

### **Fundamentos**

A maior função da Vitamina D é aumentar a absorção do Cálcio no intestino delgado. Heaney e colaboradores demonstraram que a máxima absorção do cálcio ocorre em níveis de 25 hidroxi vitamina D maiores que 32 ng/mL.

A Vitamina D também auxilia na absorção do fósforo no intestino delgado. A absorção de cálcio e fósforo adequadas são importantes para a mineralização do osso. A

segunda maior função da Vitamina D é o envolvimento na maturação dos osteoclastos, os quais reabsorvem o cálcio dos ossos.

O termo vitamina D se refere a vitamina D2 ou vitamina D3. A vitamina D3, também conhecida como colecalciferol, pode ser produzida na pele ou pela ingestão de peixes oleosos. A vitamina D2, também conhecida como ergocalciferol, é obtida de fungos irradiados, tais como o Yeast. Estudos passados sugerem que a Vitamina D3 pode ser mais efetiva do que a vitamina D2, em estabelecer níveis adequados de 25 hidroxí vitamina D. No entanto um estudo mais recente, conduzido por Holick e colaboradores demonstraram que a Vitamina D2 e vitamina D3 parecem ser semelhantes para normalização da 25 hidroxí vitamina D.

A deficiência da Vitamina D durante a gravidez parece afetar o desenvolvimento da prole. Em um estudo realizado com 901 mulheres e suas proles, os pesquisadores observaram que a presença de deficiência de Vitamina D (25 hidroxí vitamin D < 50 nmol/L) com 18 semanas de gravidez foi associada com deficiência do desenvolvimento pulmonar aos seis anos, dificuldades neurocognitivas aos 10 anos, aumento do risco de distúrbios alimentares na adolescência e deficiência de massa óssea aos 20 anos.

Os achados atuais sugerem que a vitamina D tem um papel importante no desenvolvimento fetal, particularmente cérebro, pulmões e ossos.

## **Fisiopatologia**

Os níveis circulantes inadequados de 25 hidroxí vitamina D estão associados com níveis elevados de paratormônio devido ao hiperparatireoidismo secundário. O aumento do PTH pode resultar em aumento da mobilização do cálcio ósseo levando à diminuição da mineralização óssea.

As principais causas de deficiência da vitamina D são:

- Exposição inadequada à luz solar inadequada leva à deficiência de produção da vitamina D cutânea Ex: adultos em casas de repouso ou em hospitais;

- Problemas de Má Absorção de Vitamina D - doenças associadas: doença celíaca, intestino curto, fibrose cística;
- Pequenas quantidades de Vitamina D no leite materno – A Academia Americana de Pediatria recomenda início da suplementação da Vitamina D aos dois meses, para crianças alimentadas exclusivamente com leite materno;
- Medicamentos - Alguns medicamentos são associados com deficiência de Vitamina D, tais como Dilantin, Fenobarbital e Rifampicina que interferem no metabolismo da enzima p450 acelerando o catabolismo da Vitamina D.

## **Epidemiologia**

Nos Estados Unidos a deficiência de Vitamina D é maior entre pacientes idosos, institucionalizados ou hospitalizados.

No entanto a deficiência de Vitamina D não é restrita a esta população. Vários estudos tem encontrado uma alta prevalência de deficiência de Vitamina D entre adultos jovens e saudáveis.

Os níveis de Vitamina D podem flutuar durante o ano, com maiores níveis no verão e menores níveis após o inverno.

A cor da pele mais escura interfere negativamente na síntese de Vitamina D pela pele. Um estudo de Holick e colaboradores demonstrou que indivíduos negros não hispânicos necessitam de seis vezes mais radiação solar para produzir a mesma quantidade de Vitamina D que os indivíduos brancos não hispânicos. A explicação para esta necessidade de maior radiação é que a melanina absorve a radiação ultravioleta, não permitindo que a luz solar atue na superfície cutânea. Estes achados explicam a prevalência de maiores taxas de deficiência de Vitamina D em idosos negros (73%) quando comparados com idosos brancos não hispânicos (35%) em um estudo realizado

por Dawson Hughes e Col em Boston. Em outro amplo estudo realizado com 1500 mulheres negras com menos de 50 anos, 40% apresentavam deficiência de Vitamina D, enquanto apenas 4% das mulheres brancas apresentavam esta deficiência.

A Produção de Vitamina D pela pele declina com a idade o que gera uma maior dependência da ingestão de vitamina D pela dieta, na população.

### **Prognóstico**

O tratamento da deficiência de Vitamina D pode diminuir o risco de fratura de quadril e de fraturas não vertebrais. Em meta análise realizada em mulheres após menopausa e em homens com 50 anos ou mais com risco aumentado para fraturas de quadril foi observado que a suplementação da vitamina D em conjunto com o Cálcio reduziram o risco de fraturas em 18%. A maioria dos estudos que demonstraram menor risco de fratura quando utilizada a reposição com Vitamina D3 – aproximadamente 800UI. Os níveis mínimos do 25Hidroxi Vitamina D relacionados a esta proteção foram de 30 ng/ml (74 nmol/L).

Vários outros estudos também demonstraram proteção para fraturas com a correção da deficiência da Vitamina D.

A deficiência da Vitamina D contribui para a Osteoporose por diminuir a absorção intestinal do Cálcio. O tratamento com Vitamina D tem demonstrado melhora da densidade óssea, bem como correlação positiva entre a densidade óssea e os níveis circulantes de 25 hidroxí vitamina D

Também foi demonstrado em metanálise que a suplementação de vitamina D diminui a ocorrência de quedas em cerca de 22 % em idosos acompanhados ambulatorialmente ou institucionalizados. Uma outra metanálise (13 estudos foram avaliados) demonstrou que a suplementação melhorou a performance muscular quanto à força muscular e melhora postural.



Dados epidemiológicos sugerem que a deficiência de Vitamina D diminui o risco de desenvolvimento de câncer, incluindo mama, cólon, e próstata. Vários estudos usando cultura de células cancerígenas em modelos animais tem suportado a noção de que a vitamina D diminui o crescimento dos cânceres. No intuito de definir estes achados grandes trials randomizados tem sido realizados para estabelecer o papel da Vitamina D na prevenção dos cânceres.

Alguns outros estudos também relacionam a deficiência de Vitamina D com aumento de risco do Diabetes tipo I e II, mortalidade de causa não vascular no diabetes tipo I, aumento do risco de AVC em adultos (principalmente mulheres abaixo de 50 anos), aumento nos marcadores de risco para doenças cardiovasculares, e também para marcadores inflamatórios como interleucina e PCR.

Uma metanálise que avaliou o efeito da suplementação de Vitamina D (dosagem média de 500UI diária) na mortalidade de todas as causas em 18 trials observou redução do risco relativo de 7%.

Uma revisão da Cochrane com 50 estudos randomizados incluindo 94.000 indivíduos, basicamente mulheres idosas, encontrou relação entre a reposição de Vitamina D3 e diminuição da mortalidade. Outras formas de Vitamina D, incluindo Vitamina D2, Calcitriol e alfacalcidol não reduziram a mortalidade.