

# Considerações atuais sobre a vitamina D

Letícia Oba Galvão, Malthus Fonseca Galvão, Carmélia Matos Santiago Reis, Carolina Mayana de Ávila Batista e Luiz Augusto Casulari

DOI: XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

## RESUMO

A vitamina D é um hormônio esteroide, cuja principal função é regular o metabolismo ósseo. Diversos estudos recentes mostram deficiência de vitamina D em proporções epidêmicas e acompanhada de diversos agravos à saúde. Ainda não existe consenso sobre as concentrações sanguíneas ideais, sobre a necessidade e a forma de reposição dessa vitamina. Os objetivos deste artigo são discutir a fisiologia da vitamina D e revisar dados da literatura acerca das concentrações consideradas como adequadas, dos benefícios ósseos e em outros sistemas favorecidos por ela, os fatores que contribuem para sua deficiência e, principalmente, as orientações sobre a reposição adequada da vitamina D em grupos de risco, inclusive os idosos.

**Palavras-chave.** Vitamina D; deficiência de vitamina D; suplementação; raios ultravioleta; idoso; metabolismo ósseo

## ABSTRACT

### *Current considerations about vitamin D*

*Vitamin D is a steroid hormone whose main function is to regulate bone metabolism. Various recent studies show that vitamin D deficiency has become an epidemic, with many negative consequences to health. There is still no consensus about the ideal dietary intake of vitamin D and the need for and how to replenish this vitamin. The aim of this study is to discuss the physiology of vitamin D and to review literature data on the ideal dietary intake of this vitamin, the benefits it brings to bones and other systems, the factors that contribute to its deficiency and, in particular, to instruct groups at risk such as the elderly about adequate vitamin D replenishment.*

---

**Letícia Oba Galvão** – médica dermatologista, Serviço de Dermatologia, Hospital Regional da Asa Norte, Secretaria de Estado do Distrito Federal, Brasília, Distrito Federal, Brasil

**Malthus Fonseca Galvão** – médico, doutor, professor adjunto, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, Brasília, Distrito Federal, Brasil

**Carmélia Matos Santiago Reis** – médica dermatologista, doutora, professora do Curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Saúde (ESCS/FEPECS) e do Curso de Pós-Graduação *strictu sensu* em Ciências da Saúde da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (FEPECS), Brasília, Distrito Federal, Brasil

**Carolina Mayana de Ávila Batista** – médica-residente de dermatologia, Serviço de Dermatologia, Hospital Regional da Asa Norte, Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, Brasília, Distrito Federal, Brasil

**Luiz Augusto Casulari** – médico endocrinologista, doutor, professor do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília e do Curso de Pós-Graduação *strictu sensu* em Ciências da Saúde da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (FEPECS), Brasília, Distrito Federal, Brasil



**Correspondência:** Letícia Oba Galvão. Serviço de Dermatologia, Hospital Regional da Asa Norte, Setor Médico Hospitalar Norte, quadra 101, Área Especial, CEP 70910-705, Brasília-DF. Telefone: 61 33254286. Fax: 61 33465966.

**Internet:** leticiaoba@yahoo.com



Recebido em 30-10-2013. Aceito em 10-12-2013.

**Conflito de interesses:** nada a declarar pelos autores.

---

**Key words.** *Vitamin D; vitamin D deficiency; supplementation; ultraviolet rays; elderly; bone metabolism*

## INTRODUÇÃO

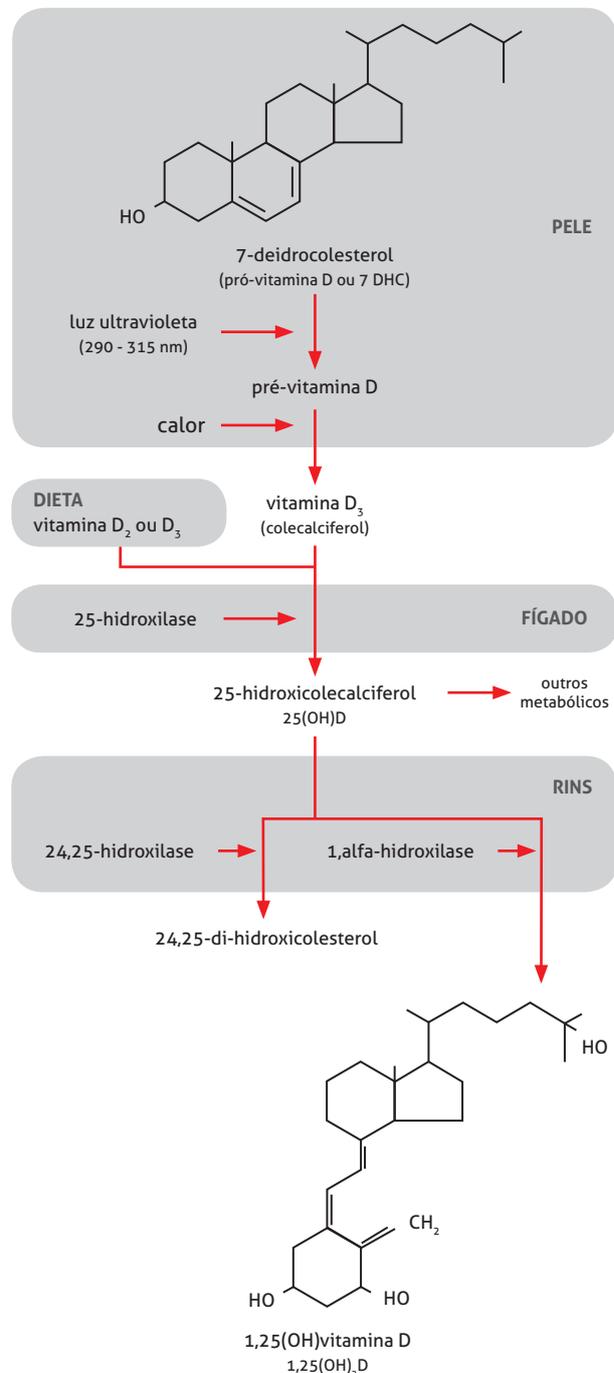
A vitamina D é um hormônio esteroide cuja principal função é a regulação do metabolismo ósseo. É produzida, de forma endógena, nos tecidos cutâneos após a exposição solar,<sup>1</sup> bem como obtida pela ingestão de alimentos específicos ou por suplementação. Os receptores de vitamina D estão presentes em vários tipos celulares<sup>1</sup> e, nos últimos anos, várias ações não calcêmicas da vitamina D estão sendo estudadas.

Diversos estudos recentes mostram deficiência de vitamina D em proporções epidêmicas em várias partes do mundo, atingindo todas as faixas etárias<sup>2-7</sup> e acompanhada de diversos agravos à saúde,<sup>8</sup> que vão além do comprometimento do metabolismo ósseo, ou seja, há também aumento do risco de ocorrer diversas afecções, como diabetes melito,<sup>9</sup> doenças cardiovasculares,<sup>8</sup> alguns tipos de cânceres, deficiência de cognição, depressão, complicações gestacionais, autoimunidade e alergia.<sup>10</sup>

O objetivo deste artigo é discutir a fisiologia da vitamina D e revisar dados da literatura acerca da concentração sanguínea considerada adequada, bem como os benefícios ósseos propiciados por ela e em outros sistemas, os fatores que contribuem para sua deficiência e, principalmente, as orientações sobre a reposição adequada da vitamina D nos grupos de risco.

## FISIOLOGIA DA VITAMINA D

Na década de 1930, descobriu-se que a exposição da pele à luz solar e aos raios ultravioleta (UV) artificiais,<sup>11</sup> era capaz de estimular a produção de vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol) a partir da conversão de um precursor, o 7-deidrocolesterol (7-DHC ou provitamina D).<sup>11,12</sup> A luz UV de 290 a 315 nm<sup>11,13</sup> desencadeia clivagem fotoquímica e produz pré-vitamina D na membrana plasmática de queratinócitos e fibroblastos nas camadas basal e suprabasal da epiderme.<sup>14</sup> Em aproximadamente 24 horas, forma homodímeros, que se transformam em vitamina D<sup>12</sup> (figura).



**Figura.** Síntese da 1,25(OH)<sub>2</sub>vitamina D. O 7-deidrocolesterol (7-DHC), por ação da luz ultravioleta e do calor, isomeriza-se em colecalfiferol na pele. É então transportado ao fígado, onde sofre ação da 25-hidroxilase, transformando-se em 25-hidroxicolecalciferol (25(OH)-D). Quando essa molécula chega ao rins, pode tanto transformar-se na forma ativa quando inativa desse hormônio pela ação da 1-alfa-hidroxilase ou 24,25-hidroxilase, respectivamente. Figura adaptada da referência 12 com autorização do editor dos Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia.

Cerca de 80% da vitamina D é produzida na pele após exposição à radiação ultravioleta B.<sup>15</sup> Em caso de exposição prolongada à radiação, existe mecanismo intrínseco de regulação da produção cutânea, que previne a superprodução e consequente intoxicação pela vitamina D endógena.<sup>11,13</sup>

Uma vez formada, a vitamina D é ejetada dos queratinócitos para os leitos capilares da derme<sup>13</sup> e, assim como todos os seus derivados lipossolúveis, circula principalmente ligada à proteína ligadora da vitamina D (DBP), uma globulina que transporta essas moléculas hidrofóbicas a vários órgãos-alvo.<sup>12</sup>

Existem duas formas de vitamina D: a vitamina D2 e a vitamina D3. A segunda provém de duas fontes: a) síntese cutânea em seres humanos e b) ingestão de alimentos de origem animal como peixes com alto teor de gordura como salmão, cavala e atum,<sup>13</sup> assim como gema de ovo e óleo de peixe. A vitamina D2 é produzida por plantas, como cogumelos expostos a raios UV.<sup>16</sup>

Quando proveniente da dieta, é absorvida no intestino delgado, incorporada aos quilomicrons e nestes é levada ao fígado. A partir desse momento, o metabolismo é o mesmo da vitamina D sintetizada na pele.<sup>12,17</sup> No fígado, por um processo de hidroxilação, é convertida em 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], a forma circulante de maior quantidade, porém, biologicamente inerte. As concentrações sanguíneas de 25(OH)D são proporcionais à quantidade de vitamina D que entra na circulação, seja por produção cutânea, ingestão alimentar<sup>1,18,19</sup> ou suplementação.<sup>20</sup> O paratormônio (PTH) tende a aumentar quando a concentração sanguínea de 25(OH)D está baixa.<sup>12</sup>

Nas células dos túbulos contornados proximais renais, ocorre o processo de hidroxilação adicional, forma-se a 1,25 desidroxivitamina D [1,25(OH)<sub>2</sub>D], também denominada calcitriol, forma biologicamente ativa da vitamina D.<sup>1,13</sup> A 1 $\alpha$ -hidroxilação aumenta com a elevação da concentração de PTH, com a hipocalcemia e com a hipofosfatemia, na forma de retroalimentação positiva, sendo inibida pela hiperfosfatemia, pelo fator de crescimento de fibroblastos<sup>21</sup> e pela própria 1,25(OH)<sub>2</sub>D.<sup>15</sup>

Sabe-se da hidroxilação extrarrenal da vitamina D em cólon, mamas, pulmões, próstata, queratinócitos,<sup>3</sup> cérebro, músculo liso dos vasos e macrófagos<sup>11</sup> com funções de inibição da proliferação celular, promoção da diferenciação celular e regulação imunológica.

Os receptores 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> estão presentes em vários tipos celulares, incluindo-se epitélio intestinal delgado e tubular renal, osteoblastos, osteoclastos, células hematopoiéticas, linfócitos, monócitos, células epidérmicas, células pancreáticas,<sup>9</sup> miócitos e neurônios.<sup>1</sup> Várias ações não calcêmicas da vitamina D estão sendo estudadas, como a proliferação e a diferenciação celulares, além de imunomodulação.<sup>13</sup>

## FUNÇÕES DA VITAMINA D

Uma das principais funções da 1,25(OH)<sub>2</sub>D consiste em manter concentrações adequadas de cálcio e fósforo, tanto séricos quanto extracelulares, a fim de garantir uma variedade de funções metabólicas.<sup>11</sup> Para isso, conta com a interação de diversos órgãos, entre eles, suprarrenais, intestinos, rins e paratireoides.<sup>1</sup> É responsável pela absorção intestinal de fósforo e cálcio, pela mobilização desse último a partir do osso na presença do PTH, e pelo aumento da absorção renal de cálcio, regulando, assim, o metabolismo ósseo.<sup>12,13</sup>

A deficiência de vitamina D está associada, principalmente, à hipocalcemia leve, ao hiperparatireoidismo secundário, à osteomalácia e ao raquitismo.<sup>1,22</sup> Em consequência do aumento do *turnover* ósseo, com perda do osso trabecular e estreitamento do osso cortical,<sup>12</sup> há risco aumentado de fraturas por pequenos traumas<sup>13</sup> e de deformidades ósseas.<sup>1,22,23</sup>

A fraqueza muscular proximal é um sinal clínico de hipovitaminose D,<sup>13</sup> que ocorre devido ao prejuízo do relaxamento e da contração muscular e pode aumentar o risco de quedas e de fraturas na velhice.<sup>12,20</sup>

A 1,25(OH)<sub>2</sub>D participa da maturação do colágeno e da matriz celular<sup>12</sup> e atua de forma parácrina na pele com capacidade de impedir a proliferação de

queratinócitos e de fibroblastos, estimular a diferenciação terminal dos queratinócitos e inibir a angiogênese.<sup>3,13</sup> Há algum tempo, o calcipotriol, um análogo sintético da vitamina D que estimula a diferenciação celular das células epiteliais, vem sendo usado no tratamento da psoríase.<sup>12,17</sup>

Atualmente, acredita-se que esse hormônio seja dotado de várias outras funções além do metabolismo do cálcio e do osso. Teria algum papel na regulação do magnésio, na liberação de insulina pelo pâncreas,<sup>9</sup> na secreção de prolactina pela hipófise,<sup>12</sup> na depuração da creatinina endógena<sup>12,15</sup> e na inibição da produção de renina.<sup>11,13</sup>

Em razão da diversidade de locais em que seus receptores podem ser encontrados, sua deficiência também está associada a doenças autoimunitárias, como diabetes melito tipo 1,<sup>9</sup> esclerose múltipla, doença inflamatória intestinal, lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatoide,<sup>10</sup> além da recente associação com cânceres<sup>15</sup> e até hipertensão arterial sistêmica.<sup>24</sup> É considerada, por alguns autores, um fator de risco universal.<sup>15</sup>

As funções não endócrinas da vitamina D somente seriam afetadas em estados de extrema deficiência dessa vitamina.<sup>12</sup> Alterações na expressão gênica do VDR (*vitamin D receptor*), da 25-hidroxilase da vitamina D e do calcitriol foram implicadas na inibição da carcinogênese.<sup>12,15</sup> A 1,25(OH)<sub>2</sub>D tem ações hormonais e parácrinas descritas em vários tumores: carcinoma de mama, melanoma, alguns tipos de leucemias, carcinoma de próstata e de intestino.<sup>12,15</sup>

## DOSAGENS DE VITAMINA D

A quantificação das concentrações de vitamina D deve ser realizada com a dosagem de 25(OH)D que, embora não seja a forma ativa da vitamina D, representa sua forma circulante em maior quantidade e com meia vida de cerca de duas semanas.<sup>10,12</sup> A dosagem sérica de 1,25(OH)<sub>2</sub>D não é adequada, pois, nas deficiências de vitamina D, existe aumento compensatório na secreção de PTH, o que estimula o rim a produzir mais 1,25(OH)<sub>2</sub>D.

Dessa forma, em estados de hipovitaminose D e queda de 25(OH)D, as concentrações de 1,25(OH)<sub>2</sub>D podem se manter normais ou elevadas.<sup>1,13</sup>

Não existe consenso sobre a concentração sérica ideal de vitamina D.<sup>12,25</sup> Sabe-se que as concentrações devem ser mantidas numa faixa que não induza a aumentos séricos de PTH. Esses níveis são determinados por uma complexa relação entre fatores, como idade, sexo, genética, função renal, nível de mobilidade, ingesta de cálcio, *status* de fosfato e magnésio, além do fator ambiental.<sup>25</sup>

A Sociedade Americana de Endocrinologia considera que as evidências dos benefícios de manter o *status* adequado de vitamina D vão além do esqueleto, e que a suplementação em doses recomendadas mostra-se segura. Assim, recomenda que a deficiência de vitamina D em crianças e adultos seja definida como concentrações de 25(OH)D menores ou iguais a 20 ng/mL; a insuficiência, de 21 a 29 ng/mL e a suficiência iguais ou superiores a 30 ng/mL. Sugere ainda que as concentrações de 25(OH)D de 40 a 60 ng/mL seriam as ideais, e que as concentrações até 100 ng/mL seriam seguras.<sup>13</sup> Contudo, as concentrações ideais de vitamina D para o adequado funcionamento do sistema imunitário ainda não estão definidas.<sup>10</sup>

Deve-se destacar que existem vários métodos para a dosagem da 25(OH)D circulante, e há dificuldades na avaliação comparativa entre os vários testes diagnósticos.<sup>13</sup>

## FATORES DE RISCO DE HIPOVITAMINOSE D

Existem grupos mais susceptíveis à deficiência e à insuficiência de vitamina D, como indivíduos de fototipos elevados,<sup>20</sup> crianças, gestantes<sup>2,11,18</sup> e idosos,<sup>20</sup> principalmente os institucionalizados.<sup>13</sup>

O envelhecimento é um fator de risco de deficiência de vitamina D,<sup>12</sup> pois a atrofia cutânea<sup>13,20</sup> reduz a capacidade da pele em sintetizar o precursor 7-DHC. Estudos em que se compararam a quantidade de pré-vitamina D3 produzida nas faixas etárias

de 8 a 18 anos, em relação a 77 a 82 anos, mostraram queda pela metade da capacidade de produção da vitamina D com o aumento da idade. Além disso, com o passar dos anos, a exposição solar fica limitada por alterações no estilo de vida, uso de roupas mais fechadas, perda da mobilidade e redução das atividades ao ar livre.<sup>20</sup> Fatores dietéticos, como pouca variedade e menor quantidade de alimentos ricos em vitamina D podem interferir,<sup>11</sup> assim como a redução na ação intestinal da 1,25(OH)<sub>2</sub>D.<sup>12</sup>

A melanina, principal pigmento cutâneo e abundante em peles de fototipos elevados, limita a penetração dos raios UV e reduz a produção de calciferol.<sup>1,2,13,18,20</sup> Observa-se maior prevalência de deficiência de vitamina D em negros norte-americanos, acompanhada de manifestações como osteomalácia e hiperparatireoidismo secundário.<sup>13</sup> No entanto, o estudo de Guinot e colaboradores com avaliação de adultos franceses saudáveis<sup>13</sup> e o de Ginter e colaboradores, cuja amostra foi feita com idosos canadenses saudáveis e não institucionalizados,<sup>20</sup> não encontraram diferença entre o fototipo e as concentrações de vitamina D. Este último mostrou que a suplementação é fator extremamente importante nas populações de risco.<sup>20</sup> Considera-se que outros fatores, além da quantidade de melanina da pele, estariam implicados nas diferenças étnicas desse hormônio.<sup>12</sup>

Fatores que diminuem a quantidade da radiação UV que chega à superfície terrestre, como os decorrentes da angulação do eixo da Terra em relação ao Sol, ao longo do dia e ao longo do ano, a latitude e a altitude, também contribuem para a redução da produção de vitamina D.<sup>13</sup> Deve-se destacar que o vidro funciona como um filtro de radiação ultravioleta B (UVB), e que o inverno, por si, é fator de risco de hipovitaminose D.<sup>12,21</sup> Importante lembrar que, para a produção da vitamina D, a exposição da pele deve ocorrer de dez a quinze horas, períodos em que a radiação UVB atinge a superfície terrestre.<sup>11</sup>

Alguns estudos sugerem que a utilização de protetores solares com fator de proteção solar (FPS) maiores que 30 pode inibir de 95 a 99% a produção cutânea de vitamina D.<sup>2,21,26,27</sup> Assim, tal proteção estaria

associada à deficiência dessa vitamina e de seus metabólitos ativos.<sup>1,16,23</sup> Em contrapartida, Al-Mutairi e colaboradores, em um estudo recente, realizado no Kuwait, quando foram comparadas as concentrações de vitamina D entre grupos de usuários e de não usuários de protetores solares, demonstrou, nos dois grupos, concentrações semelhantes de insuficiência e deficiência de vitamina D.<sup>2</sup> Outros estudos avaliaram situações da vida real e não somente testes controlados e confirmam essa observação.<sup>2,26,28-32</sup>

As concentrações séricas de 25(OH)D variam inversamente em relação ao índice de massa corporal. Esse fato é atribuído à lipossolubilidade desse hormônio e sua biodistribuição no tecido adiposo.<sup>11</sup>

Outros fatores descritos como associados à osteomalácia são o uso de anticonvulsivantes, de diuréticos, de múltiplas medicações e de hemodiálise.<sup>12</sup> Pacientes com doenças crônicas, como demência, esclerose múltipla, mal de Parkinson, fibrose cística, doenças do trato gastrointestinal, doenças hematológicas, doença renal crônica, síndrome nefrótica, artrite reumatoide, insuficiência cardíaca congestiva e Aids seriam mais suscetíveis à hipovitaminose D.<sup>10,12</sup>

Além de fatores ambientais, os genéticos também podem influenciar a disponibilidade, ativação e excreção da vitamina D.<sup>15</sup> A influência genética nas concentrações de 25(OH)D representam um traço complexo, e estudos familiares estimam hereditabilidade com variações de 43% a 80%.<sup>11</sup>

## REPOSIÇÃO DE VITAMINA D

Como grande parte da vitamina D pode ser obtida pela exposição solar, é importante fornecer orientações consistentes aos enfermos. Um adulto, com roupa de banho e exposto a dose eritematosa mínima, a qual significa quantidade de exposição que desencadeie coloração rósea na pele após 24 horas e que equivale a queimadura leve, produzirá o equivalente a cerca de 20.000 UI (500 microgramas) de vitamina D ingeridas por via oral.<sup>13</sup> Assim, a exposição de braços e pernas à metade da dose eritematosa mínima equivale a ingerir cerca de 3.000

UI de vitamina D3. Assim, a exposição de duas a três vezes por semana pode produzir quantidades suficientes de vitamina D.<sup>13,33</sup>

É muito importante ressaltar que essa dose eritematosa varia de acordo com o fototipo e a quantidade de radiação, ou seja, varia com horário, altitude, latitude, estação do ano e tempo de exposição solar.<sup>13</sup> Para uma pessoa de fototipo 2, se trinta minutos de exposição ao sol do meio-dia de junho é sua dose eritematosa mínima, expor-se de dez a quinze minutos seria suficiente para produzir quantidades adequadas de vitamina D. É importante chamar a atenção que não há necessidade de expor a face pois, embora seja o local do corpo mais exposto ao sol, produz pouca vitamina D.<sup>13</sup> A exposição à radiação ultravioleta artificial também é eficaz na biossíntese de vitamina D.<sup>10,34</sup>

Tanto a D2 quanto a D3 são fabricadas comercialmente para uso em suplementos dietéticos e alimentos fortificados e, segundo o *Institute of Medicine* dos Estados Unidos, as diferenças entre D2 e D3 não afetam o metabolismo da vitamina, e ambas as formas demonstraram exibir respostas idênticas no organismo, além de a potência relacionada à capacidade de curar raquitismo por deficiência em vitamina D ser a mesma.<sup>13,16</sup>

Existem alimentos enriquecidos com vitamina D, como cereais, sucos e margarina, que contêm, em média, 100 UI por porção.<sup>35</sup> Porém, o consumo habitual desses alimentos é insuficiente para obtenção de concentrações séricas adequadas de vitamina D.<sup>12,13,20</sup> Em revisão sistemática recente, evidenciou-se que alimentos enriquecidos com vitamina D, especialmente o leite, são eficazes em aumentar de forma significativa as concentrações de 25(OH)D na população.<sup>35,36</sup> A ingestão média diária de 11 µg (440 UI), variando de 120 a 1.000 UI, provenientes de alimentos enriquecidos, pode aumentar em até 7,7 ng/mL as concentrações de 25(OH)D, correspondendo a aumento de 0,48 ng/mL de 25(OH)D para cada 40 UI ingeridas.<sup>13,35,36</sup>

Apesar dos comprovados benefícios da correção da hipovitaminose D, ainda existem controvérsias

em como realizá-la,<sup>11</sup> pois no caso da vitamina D, o consumo dietético recomendável (RDA, sigla em inglês) e as concentrações superiores admissíveis variam em diferentes grupos etários e em certas circunstâncias.<sup>37</sup>

Em novembro de 2010, o *Institute of Medicine* dos Estados Unidos divulgou as recomendações atualizadas de consumo dietético de cálcio e vitamina D para aquele país e o Canadá e estabeleceu o RDA de 600 UI por dia para todas as pessoas de 1 a 70 anos etários, incluindo-se mulheres grávidas ou lactantes, e 800 UI para pessoas acima de 70 anos.<sup>16,38</sup> Embora o consumo dietético recomendável seja de 600 a 800 UI para garantir a saúde óssea na maioria da população, doses de 1.000 a 2.000 UI de vitamina D são necessárias para atingir e manter a 25(OH)D em concentrações superiores a 30 ng/mL. Assim, para populações com fatores de risco de hipovitaminose D dignos de nota, alguns autores sugerem suplementação de, no mínimo, 1.000 UI por dia.<sup>12,20</sup>

Considera-se que, para cada 100 UI de vitamina D ingerida, a concentração sérica de 25(OH)D aumenta aproximadamente de 0,6 a 1 ng/mL.<sup>13</sup> Após dose única de 3.000 UI, por via oral, as concentrações séricas de vitamina D se normalizam em 72 horas e permanecem estáveis por meses. Assim, a vitamina D pode ser administrada diariamente, semanalmente, mensalmente, trimestralmente ou semestralmente.<sup>12,13,20</sup>

Alguns estudos sugerem que a estratégia eficaz para tratar hipovitaminose D em crianças e adultos seria oferecer 50.000 UI de vitamina D2 uma vez por semana durante seis ou oito semanas respectivamente. Para prevenir a recidiva da deficiência em crianças, a administração diária de 600 a 1.000 UI é eficaz. A manutenção em adultos mostrou eficácia e segurança com a administração de 50.000 UI de vitamina D2 cada duas semanas, mantendo concentrações de 25(OH)D em torno de 40 a 60 ng/mL.<sup>12,13</sup>

Devido ao sequestro de vitamina D pela gordura corporal em obesos, crianças ou adultos, a necessidade de vitamina D pode ser duas a cinco vezes maior para prevenir deficiência.<sup>13</sup> Pacientes com uso de anticonvulsivantes,

medicamentos antirretrovirais e glucocorticoides também requerem mais vitamina D para satisfazerem suas necessidades.<sup>13</sup>

## **BENEFÍCIOS DA REPOSIÇÃO DE VITAMINA D**

Em revisão sistemática de 2013, Autier e colaboradores concluíram que – apesar de grande número de estudos observacionais sugerirem que elevadas concentrações de vitamina D mostram efeitos protetores para a redução de eventos cardiovasculares, de câncer colorretal e de todas as causas de mortalidades – os ensaios clínicos randomizados não confirmam esses achados.

O grupo também realizou nova metanálise de dezesseis ensaios clínicos que avaliaram os efeitos da suplementação da vitamina D sobre a hemoglobina glicosilada, um biomarcador utilizado para monitorar as desordens do metabolismo da glicose. Embora o diabetes melito do tipo 2 esteja associado a baixos níveis de vitamina D, os resultados mostraram que a suplementação não é capaz de reduzir os níveis de hemoglobina glicosilada, o que traz a seguinte questão: os baixos níveis séricos de vitamina D não seriam a causa, mas sim consequência de agravos à saúde.<sup>39</sup>

Revisões sistemáticas e ensaios randomizados sobre a suplementação de vitamina D comprovam os benefícios na força muscular, no equilíbrio e na prevenção de quedas<sup>13</sup> e fraturas. Observou-se que doses mais elevadas de vitamina D (700 a 1.000 UI/d) e consequentes concentrações séricas superiores de 25(OH)D (30 a 44 ng/mL)<sup>13</sup> são mais eficientes.

Em revisão sistemática recente da Cochrane, concluiu-se que, em pessoas idosas frágeis confinadas a instituições, a suplementação de vitamina D com cálcio pode reduzir o número de fraturas nas áreas dos quadris<sup>40</sup> e, especificamente, a suplementação de vitamina D3 (colecalfiferol) parece diminuir a taxa de mortalidade em mulheres idosas institucionalizadas e dependentes de cuidados.<sup>41</sup>

*A European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) recomenda que,*

em idosos e mulheres menopausadas, as concentrações séricas de 25(OH)D não devem ser inferiores a 20 ng/mL, pois abaixo dessas concentrações observam-se aumento da remodelação e perda óssea, acompanhadas de possíveis defeitos de mineralização, assim como aumento da fragilidade, de fraturas não vertebrais e de área dos quadris e de todas as outras causas de aumento da taxa de mortalidade.<sup>13</sup>

## **INTOXICAÇÃO PELA VITAMINA D**

A vitamina D em excesso é capaz de ocasionar toxicidade dado o aumento da absorção intestinal de cálcio e fósforo, causar hipercalcemia, hipercalcúria e hiperfosfatemia e resultar em fraqueza, calcificações de tecidos moles, incluindo-se vasculares, nefrolitíase,<sup>28</sup> algumas vezes coma e até óbito.<sup>11</sup>

A hipercalcemia e a hipercalcúria são biomarcadores que ajudam a constatar a intoxicação pela vitamina D. A concentração sérica de 25(OH)D associada à hipercalcemia é aproximadamente de 150 ng/mL e pode ser um pouco superior.<sup>13</sup> Os sinais e sintomas de toxicidade causados pela hipercalcemia são dificuldade alimentar, polidipsia, poliúria, obstipação, irritabilidade, lassidão, redução no ganho de peso e aumento dos reflexos tendinosos. Os indicadores bioquímicos incluem azotemia, hipercalcemia, hipercalcúria e hipocalcemia leve.<sup>13</sup> Em caso de reposição oral, devem ser realizados exames periódicos para controlar as concentrações de 25(OH)D.

## **CONCLUSÕES**

A vitamina D é hormônio extremamente importante, tanto para o metabolismo ósseo, como para outras funções, que são cada vez mais estudadas.

Sua deficiência é uma condição que vem aumentando de forma progressiva, resultado de uma série de condições da vida moderna.

Estudos prospectivos mostram associação entre as baixas concentrações séricas de 25(OH)D e uma variedade de desordens agudas e crônicas. No entanto, diversos ensaios clínicos randomizados não

comprovaram que o aumento das concentrações séricas de 25(OH)D pode modificar a ocorrência ou o curso clínico desses distúrbios. Portanto, a associação entre os níveis séricos de 25(OH)D e as desordens do estado de saúde descritas por muitos investigadores de estudos observacionais não devem ser consideradas como causais.

Deve-se considerar que baixas concentrações séricas de 25(OH)D podem ser resultado de processos inflamatórios envolvendo a ocorrência ou a progressão dessas afecções.<sup>39</sup> Uma exceção seria a melhora na sobrevida após o restabelecimento dos déficits de vitamina D, que ocorrem por motivo de mudanças no estilo de vida induzidos pelo envelhecimento e o comprometimento da saúde.<sup>13,41</sup> Cinco ensaios clínicos, com cerca de vinte mil pacientes maiores de 50 anos etários estão em curso com o objetivo de testar a suplementação de 40 a 80 µg por dia de vitamina D como forma de reduzir o risco de câncer, doenças cardiovasculares, diabetes, infecções, déficits de cognição e fraturas. No entanto, os primeiros resultados só devem ser disponibilizados a partir de 2017.<sup>39</sup>

Por outro lado, vários estudos já comprovaram que o principal fator biológico na carcinogênese cutânea é a radiação UV em seu espectro de 290 a 320 nm.<sup>22</sup> Os benefícios da dermatoproteção antirradiação solar são inquestionáveis: atuam como fator de proteção contra o câncer de pele, além de atuar na postergação do envelhecimento cutâneo.<sup>22,42</sup> Assim, a utilização desses protetores na face – em que a quantidade de vitamina D produzida é muito pequena e o surgimento de carcinomas são acompanhados de impacto negativo –, deve ser estimulada e não negligenciada como é feito por muitos profissionais da saúde.

Apesar da produção endógena desencadeada pela exposição da pele à radiação UVB, no cenário atual, com perda da camada de ozônio, apesar da pouca precisão em determinar de forma doméstica a dose eritematosa mínima, bem como a redução progressiva do 7-DHC na pele com o envelhecimento –, a suplementação oral, quando indicada, deve ser estimulada e bem orientada, principalmente para os grupos de risco. ✦

## REFERÊNCIAS

- Schalka S, Reis VMS. Fator de proteção solar: significado e controvérsias. *An Bras Dermatol*. 2011;86(3):507-15.
- Al-Mutairi N, Issa BI, Nair V. Photoprotection and vitamin D status: a study on awareness, knowledge and attitude towards sun protection in general population from Kuwait, and its relation with vitamin D levels. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2012;78(3):342-9.
- Godar DE, Pope SJ, Grant WB, Holick MF. Solar UV doses of young americans and vitamin D3 production. *Environ Health Perspect*. 2012;120(1):139-43.
- McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and elderly. *Am J Med*. 1992;93(1):69-77.
- Matsuoka LY, Wortsman J, Haddad JG, Kolm P, Hollis BW. Racial pigmentation and the cutaneous synthesis of vitamin D. *Arch Dermatol*. 1991;127(4):536-8.
- Lauretani F, Maggio M, Valenti G, Dall'Aglio E, Ceda GP. Vitamin D in older population: new roles for this 'classic actor'? *Aging Male*. 2010;13(4):215-32.
- 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 Metab*. 2010;54(2):227-32.
- Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38(1):141-60.
- Mitri J, Muraru MD, Pittas AG. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. *Eur J Clin Nutr*. 2011;65(9):1005-15.
- Marques CDLM, Dantas AT, Fragoso TS, Duarte ALBP. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. *Rev Bras Reumatol*. 2010;50(1):67-80.
- Chesney RW. The five paradoxes of vitamin D and the importance of sunscreen protection. *Clin Pediatr (Phila)*. 2012;51(9):819-27.
- 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.
- Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(7):720-55.
- Vanchinathan V, Lim HW. A dermatologist's perspective on vitamin D. *Mayo Clin Proc*. 2012;87(4):372-80.
- de Borst MH, de Boer RA, Stolk RP, Slaets JP, Wolffenbuttel BH, Navis G. Vitamin D deficiency: universal risk factor for multifactorial diseases? *Curr Drug Targets*. 2011;12(1):97-106.
- IOM (Institute of Medicine). 2010. Dietary reference intakes for calcium and Vitamin D. Food and nutrition board. Washington, DC: National Academies Press [acesso 28 out 2013]. Disponível em [http://www.nap.edu/openbook.php?record\\_id=13050](http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=13050).
- Matsuoka LY, Worstman J, Hanifan N, Holick MF. Chronic sunscreen use decreases circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D: a preliminary study. *Arch Dermatol*. 1988;124(12):1802-4.
- Lim HW, Sage RJ. Photoprotection and vitamin D. *Dermatol Ther*. 2010;23(1):1.
- Burnett ME, Wang SQ. Current sunscreen controversies: a critical review. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2011;27(2):58-67.
- Ginter JK, Krithika S, Gozdzik A, Hanwell H, Whiting S, Parra EJ. Vitamin D status of older adults of diverse ancestry living in the greater Toronto area. *BMC Geriatrics*. 2013;13(1):66.
- Kimlin MG, Schallhorn KA. Estimation of the human 'vitamin D' UV exposure in the USA. *Photochem Photobiol Sci*. 2004;3(11-12):1067-70.
- Maia M, Maeda SS, Marçon C. Correlação entre fotoproteção e concentrações de 25 hidroxi-vitamina D e paratormônio. *An Bras Dermatol*. 2007;82(3):233-7.



23. Hazell TJ, DeGuire JR, Weiler HA. Vitamin D: an overview of its role in skeletal muscle physiology in children and adolescents. *Nutr Rev.* 2012;70(9):520-33.
24. Peters BS, dos Santos LC, Fisberg M, Wood RJ, Martini LA. Prevalence of vitamin D insufficiency in Brazilian adolescents. *Ann Nutr Metab.* 2009;54(1):15-21.
25. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, *et al.* Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1153-8.
26. Palm MD, O'Donoghue MN. Update on photoprotection. *Dermatol Ther.* 2007;20(5):360-76.
27. Sayre RM, Dowdy JC. Darkness at noon: sunscreens and vitamin D3. *Photochem Photobiol.* 2007;83(2):459-63.
28. Marks R, Foley PA, Jolley D, Knight KR, Harrison J, Thompson SC. The effect of regular sunscreen use on vitamin D levels in an Australian population. *Arch Dermatol.* 1995;131(4):415-21.
29. Faurschou A, Beyer DM, Schmedes A, Bogh MK, Philipsen PA, Wulf HC. The relation between sunscreen layer thickness and vitamin D production after ultraviolet B exposure: a randomized clinical trial. *Br J Dermatol.* 2012;167(2):391-5.
30. Lodén M, Beitner H, Gonzalez H, Edström DW, Akerström U, Austad J, *et al.* Sunscreen use: controversies, challenges and regulatory aspects. *Br J Dermatol.* 2011;165(2):255-62.
31. Dawe RS. Topical sunscreens and vitamin D. *Br J Dermatol.* 2012;167(2):229-30.
32. Burnett ME, Hu JY, Wang SQ. Sunscreens: obtaining adequate photoprotection. *Dermatol Ther.* 2012;25(3):244-51.
33. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-81.
34. Dabai NS, Pramyothin P, Holick MF. The effect of ultraviolet radiation from a novel portable fluorescent lamp on serum 25-hydroxyvitamin D3 levels in healthy adults with Fitzpatrick skin types II and III. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2012;28(6):307-11.
35. Hossein-Nezhad A, Holick MF. Optimize dietary intake of vitamin D: an epigenetic perspective. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2012;15(6):567-79.
36. Black LJ, Seamans KM, Cashman KD, Kiely M. An updated systematic review and meta-analysis of the efficacy of vitamin D food fortification. *J Nutr.* 2012;142(6):1102-8.
37. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(1):18-28.
38. Institute of Medicine of the National Academies. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D [acesso 28 out 2013]. Disponível em <http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D.aspx>.
39. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(1):76-89 [acesso 28 jan 2014]. Disponível em [www.thelancet.com/diabetes-endocrinology](http://www.thelancet.com/diabetes-endocrinology).
40. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; Issue 2, Art. No.: CD000227.
41. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, Bjelakovic M, Gluud C. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; Issue 1. Art. No.: CD007470.
42. Balk SJ, Council on Environmental Health, Section on Dermatology. Ultraviolet radiation: a hazard to children and adolescents. *Pediatrics.* 2011;127(3):588-97.