

Reposição de vitamina D nativa: indicação à luz das evidências científicas atuais

Native vitamin D supplementation: indication in the light of current scientific evidences

Kécia Rosana da Silva Quadros¹, Rodrigo Bueno de Oliveira²

RESUMO

O papel da vitamina D nativa na fisiologia do tecido ósseo é evidente não só como um nutriente essencial capaz de prevenir e tratar o raquitismo mas também como regulador da homeostase do cálcio, fosfato e do metabolismo ósseo. Um amplo espectro de ações biológicas tem sido descrito, incluindo efeitos sobre os sistemas cardiovascular, nervoso central e imune, na diferenciação e crescimento celular, bem como no controle de outros sistemas hormonais. Evidências epidemiológicas associaram estados de déficit de vitamina D com doenças como câncer, diabetes mellitus, hipertensão arterial, doenças autoimunes, infecções e aumento da mortalidade. O conjunto dessas informações levou à medicalização da vitamina D, acarretando seu uso em diversas doenças, e até mesmo em situações clínicas questionáveis. No entanto, os resultados de estudos clínicos apontam para resultados divergentes, colocando em questão o uso indiscriminado da vitamina D. Este artigo apresenta uma revisão sobre a vitamina D e relaciona algumas das principais evidências científicas sobre os reais benefícios de sua suplementação em seres humanos em diversas condições.

Palavras-chave: vitamina D; deficiência de vitamina D; estudo clínico.

ABSTRACT

The role of native vitamin D in the bone tissue physiology is clear not only as an essential nutrient able to treat and prevent rickets but also as a regulator of calcium and phosphate homeostasis, as of bone metabolism. A wide spectrum of biological activities has been described, including effects on cardiovascular, central nervous, and immunological systems, in the cellular growth, as in the control of other hormonal systems. Epidemiological evidences have linked vitamin D deficiency with many other diseases as cancer, diabetes mellitus, arterial hypertension, autoimmune diseases, infections and mortality increase. Overall, this information boosted the use of vitamin D in different clinical settings, without strong scientific evidences, even in doubtful clinical situations. However, clinical trials are showing inconsistent results, putting into question the widespread use of vitamin D. This article presents a review about vitamin D and lists some key scientific evidence on the real benefits of supplementation in humans in various conditions.

Keywords: vitamin D; vitamin D deficiency; clinical study.

INTRODUÇÃO

A identificação e a compreensão das funções clássicas da vitamina D ocorreram no início do século XX, quase três séculos após a primeira descrição do raquitismo. Nas décadas seguintes, tornou-se evidente o papel da vitamina D na fisiologia do tecido ósseo não só como um nutriente essencial capaz de prevenir e tratar o raquitismo mas também como regulador da homeostase do cálcio (Ca), fosfato (P) e o do metabolismo ósseo. Pesquisas subsequentes evidenciaram que as ações da vitamina D são amplas, com efeitos sobre os sistemas cardiovascular, nervoso central e imune,

diferenciação e crescimento celular, e controle de outros sistemas hormonais.¹

Ao mesmo tempo, evidências epidemiológicas associaram a carência de vitamina D com doenças como câncer, diabetes mellitus, hipertensão arterial, doenças autoimunes, infecções e aumento da mortalidade em determinados grupos.^{1,2} O conjunto dessas informações levou à medicalização da vitamina D sob um pano de fundo contendo mensagens divergentes: de um lado, evitar a exposição à radiação solar para prevenção de câncer de pele e, de outro, seu uso em diversas doenças e até mesmo em situações clínicas questionáveis.

¹Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Faculdade de Ciências Médicas, Hospital de Clínicas – Campinas (SP), Brasil.

²Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Faculdade de Ciências Médicas – Campinas (SP), Brasil.

Contato: rodrigobueno.hc@gmail.com

Recebido em 20/02/2016. Aceito para publicação em 04/03/2016.

Curiosamente, alguns estudos detectaram alta prevalência de hipovitaminose D em indivíduos hígidos de países tropicais, de raça negra, e em determinados grupos de pacientes.^{3,4} Tal fato levou alguns autores a questionar se o valor de referência para vitamina D sérica atualmente recomendado é adequado, bem como se o uso da dosagem da sua fração biodisponível não seria um parâmetro superior.^{5,6}

Essas e outras questões são discutidas no presente artigo, cuja proposta é apresentar uma revisão sobre a vitamina D e relacionar algumas das principais evidências científicas atuais sobre a suplementação da vitamina D em seres humanos, em diversas condições.

VITAMINA D: UMA BREVE REVISÃO

Nomenclatura e metabolismo da vitamina D

Emprega-se a expressão “vitamina D” como um termo geral para se referir ao ergocalciferol (D2) e colecalciferol (D3). Após a primeira hidroxilação desses compostos no fígado, origina-se a 25-hidroxivitamina D (calcidiol ou [25(OH)D₃]). O produto da segunda hidroxilação é conhecido como calcitriol [1,25(OH)₂D₃]. As formas D2, D3 e a 25-hidroxivitamina D são consideradas pró-hormônios, enquanto o calcitriol é o hormônio ativado nos rins.²

As fontes de vitamina D2 são plantas e leveduras, enquanto a vitamina D3 pode ser encontrada em alimentos como o óleo de peixe ou produzida na pele exposta à radiação solar ou luz ultravioleta. Durante a exposição à luz solar o 7-deidrocolesterol transforma-se na pré-vitamina D3, que sofre uma isomerização termo-dependente e origina a vitamina D3. Isso ocorre em comprimentos de onda de luz solar entre 280 e 315 nm.^{2,7} Até duas horas após a exposição solar, 50% da pré-vitamina D3 é convertida em vitamina D3. A Figura 1 mostra a síntese e o metabolismo da vitamina D. O aumento do tempo de exposição solar parece não favorecer maior produção de vitamina D3. Sua síntese pode diminuir pelo uso de filtro solar e produção de melanina, já que ambos absorvem os fótons de luz ultravioleta.^{2,7}

As vitaminas D2 e D3 ligam-se à proteína carreadora da vitamina D (*D binding protein* – DBP) e são transportadas até o fígado, onde são transformadas em calcidiol [25(OH)D₃] pela enzima D-25-hidroxilase. O calcidiol liga-se novamente à DBP e é transportado até as células tubulares renais, onde é convertido em calcitriol pela enzima 1 α -hidroxilase.^{2,7,8} O calcitriol atua através da ligação ao receptor da vitamina D (VDR), presente em diversos tipos celulares do organismo, como células endoteliais, pancreáticas, hematopoiéticas, placentárias, musculares, neuronais, leucocitárias e relacionadas ao metabolismo mineral e ósseo. O complexo vitamina D-VDR vai até o núcleo celular, onde sofre mais uma transformação ao se ligar ao receptor do ácido retinoico, exercendo efeito sobre a transcrição de muitos genes. Dessa forma, ocorre estímulo, por exemplo, para a produção de proteínas que aumentam a absorção intestinal de Ca e supressão da síntese de paratormônio (PTH).^{9,10}

Avaliação dos níveis séricos de vitamina D

Na prática clínica dosamos os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D, considerado como parâmetro do estoque da vitamina D no organismo, cuja concentração sérica depende de produção endógena, dieta ou reposição através de preparações farmacológicas. Já a avaliação dos níveis de calcitriol geralmente é restrita à pesquisa científica ou a determinadas situações clínicas.^{2,8}

Existem diversos métodos para a dosagem de 25-hidroxivitamina D. O padrão-ouro é a espectrofotometria de massa, porém o alto custo restringe o seu uso. Outras técnicas, como o ensaio imunoenzimático (ELISA) e principalmente a quimiluminescência, têm sido bastante utilizadas. A variabilidade entre os diferentes métodos se deve em parte ao uso de anticorpos diferentes pelos fabricantes, e pode levar a interpretações distintas.¹¹ Cuidado extra deve ser tomado ao analisar os resultados, que podem ser expressos na unidade nanograma por mL (ng/mL) ou nanoMol por mL (nMol/L). Para conversão de nMol/L para ng/mL deve-se multiplicar o resultado por 0,4. As diretrizes habitualmente se referem aos níveis de vitamina D em ng/mL.

Alguns autores consideram que a fração da 25-hidroxivitamina D não ligada à proteína carreadora (fração

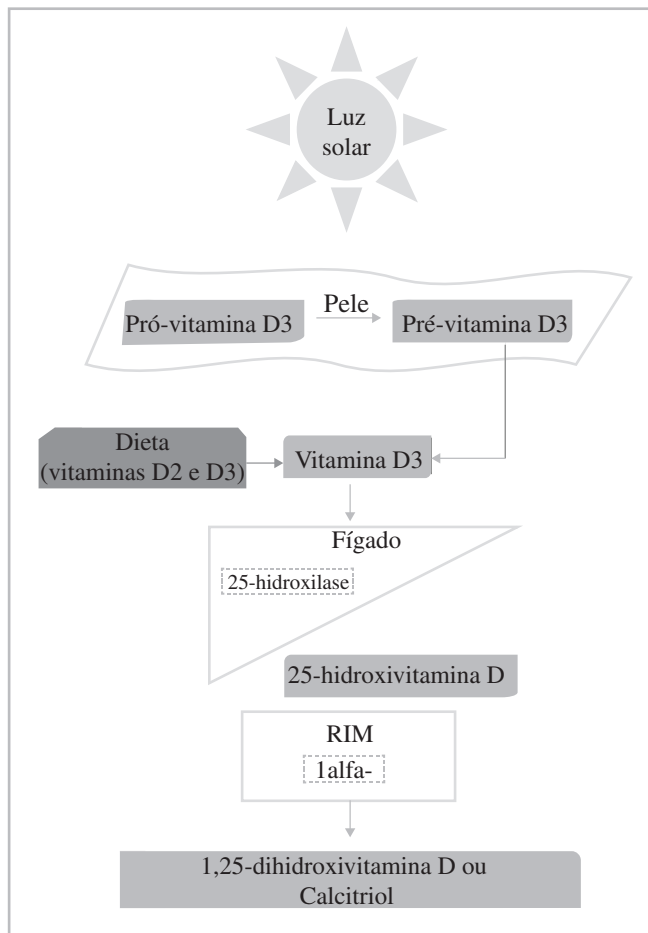


Figura 1. Síntese e metabolismo da vitamina D.

biodisponível) talvez fosse um melhor parâmetro para avaliar a suficiência de vitamina D.^{5,6} Fato é que existe polimorfismo genético na expressão da proteína carreadora de vitamina D. Powe et al.⁵ demonstraram que norte-americanos afrodescendentes apresentam níveis mais baixos de DBP do que brancos. No entanto, quando se considerou a dosagem da fração biodisponível, parece não existir diferenças entre os grupos.^{5,12} Caso essa hipótese se mostre verdadeira, a interpretação de concentrações séricas em determinados grupos raciais deverá ser revista.

Diagnóstico de concentrações inadequadas de vitamina D e terapêutica da reposição da vitamina D nativa

Embora os níveis séricos ideais de 25-hidroxivitamina D na população geral e em grupos específicos ainda não tenham sido definitivamente estabelecidos, as diretrizes da Sociedade Americana de Endocrinologia (SAE) sugerem que níveis séricos entre 30 e 100 ng/mL são adequados, entre 20 e 30 ng/mL insuficientes, e abaixo de 20 ng/mL deficientes.¹³

Curiosamente, o limite inferior do valor de referência (30 ng/mL, na maioria dos laboratórios) encontra fundamentação a partir dos resultados de estudo com 675 biópsias ósseas realizadas em autópsias de indivíduos sem evidências de doença óssea. Osteomalácia foi detectada em 25% dos espécimes analisados. Em contraste, quando analisadas apenas biópsias de indivíduos com níveis superiores a 30 ng/mL, nenhum caso de osteomalácia foi descrito.¹⁴ Em adição, sabe-se que ocorre melhor absorção de Ca e supressão do PTH com níveis acima de 30 ng/mL.¹⁵

Até o momento não existem evidências clínicas para a triagem de deficiência de vitamina D na população geral. Sugere-se que o rastreamento de pacientes com hipovitaminose D deva ser realizado apenas para os seguintes grupos: investigação de raquitismo, na osteoporose, osteomalácia, doença renal crônica (DRC), insuficiência hepática, síndromes disabsortivas, cirurgia bariátrica, obesos, idosos, hiperparatireoidismo, mulheres grávidas ou amamentando e adultos com risco elevado de quedas ou fratura patológica.¹³

As formas terapêuticas de esteróis da vitamina D são o ergocalciferol (vitamina D₂), o colecalciferol (vitamina D₃), o calcidiol e o calcitriol. Os análogos sintéticos da vitamina D são: paricalcitol, doxercalciferol, alfacalcidol, falecalcitriol e 22-oxacalcitriol (maxacalcitol).¹⁶ Nesta revisão nos referimos apenas ao uso de vitamina D₂ ou D₃. Deve-se ressaltar que o calcitriol não deve ser usado para tratar a hipovitaminose D.

Existem várias diretrizes para reposição de vitamina D para a população geral.^{13,17} Segundo a SAE a quantidade necessária de vitamina D para manutenção da integridade osteomuscular é de 600 UI/dia para crianças acima de 1 ano e adultos jovens, 600 UI/dia para adultos de 51 a 70 anos e 800 UI/dia para indivíduos com idade >70 anos. No entanto, para manter os níveis séricos de 25-hidroxivitamina-D persistentemente acima de 30 ng/mL pode ser necessária uma quantidade mínima de 1.000 UI/dia (Tabela 1).¹³ Até o momento ainda não foi esclari-

recido se 600 e 800 UI/dia são suficientes para oferecer potenciais benefícios pleotrópicos atribuídos à vitamina D.

Lembramos que a exposição à luz solar é a melhor fonte de obtenção natural de vitamina D. Para adultos jovens, a exposição de braços e pernas (5 a 30 minutos) pode equivaler a uma dose oral entre 10.000 e 25.000 UI de vitamina D. No entanto, fatores como cor da pele, idade, uso de protetor solar, latitude e estação do ano podem diminuir a produção cutânea.² Os alimentos suplementados com vitamina D parecem contribuir pouco para manter os níveis séricos dessa vitamina, possivelmente pela baixa quantidade acrescentada.^{2,18}

Para o tratamento de adultos com deficiência ou insuficiência de vitamina D, as recomendações da SAE são:¹³

- adultos com déficit de vitamina D devem ser tratados com 50.000 UI de vitamina D₂ ou D₃ uma vez por semana, durante 8 semanas, para atingir um nível sérico de 25-hidroxivitamina D acima de 30 ng/mL, seguida de terapêutica de manutenção com 1.500 a 2.000 UI/dia (*Grau de recomendação 2A*);
- indivíduos obesos ou com síndrome disabsortiva e aqueles em uso de medicações que afetem o metabolismo da vitamina D, devem receber uma dose 2 a 3 vezes maior para corrigir o déficit de vitamina D e manter o nível sérico de 25-hidroxivitamina D acima de 30 ng/mL, seguida de terapêutica de manutenção com 3.000 a 6.000 UI/dia (*Grau de recomendação 2A*);
- em pacientes que apresentem produção extrarrenal de calcitriol sugere-se monitorização dos níveis sérico e urinário de Ca (*Grau de recomendação 2A*);
- nos casos de hiperparatireoidismo primário sugere-se tratamento com vitamina D de acordo com as necessidades, monitorizando os níveis séricos de Ca (*Grau de recomendação 2A*);

Tabela 1. Doses recomendadas de ingestão dietética de vitamina D para indivíduos em risco.

Ingestão dietética de vitamina D em indivíduos em risco		
Grupo	Dose diária mínima recomendada	Dose necessária para 25(OH) D ₂ ≥30 ng/mL
<1 ano	400 UI	1.000 UI
1 a 18 anos	600 UI	1.000 UI
19 a 49 anos	600 UI	1.500 a 2.000 UI
50 a 70 anos	600 UI	1.500 a 2.000 UI
>70 anos	800 UI	1.500 a 2.000 UI
Grávidas ou em amamentação	600 UI	1.500 a 2.000 UI
Obesos, em uso de anticonvulsivantes, glicocorticoides, antifúngicos ou antirretrovirais	2 a 3 vezes mais, de acordo com a faixa etária	2 a 3 vezes mais, de acordo com a faixa etária

Fonte: Andress (2006).¹⁰
UI: unidades internacionais.

- é recomendada a suplementação com vitamina D para prevenção de quedas. No entanto, não se recomenda a suplementação além das necessidades diárias (*Grau de recomendação 2A*).
- Posteriormente, discutiremos com mais detalhes os efeitos da reposição de vitamina D em diferentes condições clínicas.

Efeitos adversos da reposição de vitamina D

Efeitos adversos ou mesmo a intoxicação por vitamina D não são frequentes e geralmente ocorrem após o uso inadequado de preparações dessa vitamina. Pode ocorrer em indivíduos que consomem altas doses de suplementos ou em pacientes que tomam vitamina D para a terapia de reposição de má absorção, osteodistrofia renal ou osteoporose.¹⁹ A intoxicação por vitamina D foi relatada em adultos recebendo mais de 60.000 UI/dia, ou devido a erros na fabricação, formulação ou prescrição.²⁰ Os sintomas da intoxicação aguda devem-se à hipercalcemia e hipercaleiúria, e incluem confusão mental, poliúria, polidipsia, anorexia, vômitos e fraqueza muscular. A intoxicação pode causar nefrocalcinose, desmineralização óssea e dor. O tratamento é o mesmo estabelecido para hipercalcemia.²⁰

Em relação à suplementação de vitamina D e Ca e o desenvolvimento de litíase renal, existem resultados controversos na literatura. Em um estudo experimental, a administração de vitamina D e Ca diminuiu significativamente a formação de cálculos e reduziu a calciúria, sugerindo uma interferência benéfica na fisiopatologia litogênica.²¹ Por outro lado, um estudo com 36.282 mulheres saudáveis na pós-menopausa, a suplementação de Ca (1.000 mg/dia) e vitamina D (400 UI/dia) esteve associada a maior o risco de nefrolitíase.²²

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D NATIVA EM DIFERENTES SITUAÇÕES CLÍNICAS

Doença renal crônica

A hipovitaminose D tem elevada prevalência em pacientes com DRC e está associada a diversas complicações como o hiperparatireoidismo, osteodistrofia renal, anemia e talvez a morte.^{16,23-26} Não existe consenso sobre qual é o nível ideal de vitamina D para esse grupo de pacientes, assim como também não existem evidências robustas mostrando que a correção de hipovitaminose D a dado nível melhora desfechos clínicos importantes, como o controle da progressão da DRC, calcificação vascular, anemia, ou reduza a mortalidade desses pacientes.¹⁶

Como na DRC existe prejuízo na hidroxilação renal da vitamina D, acredita-se que a sua reposição possibilite um substrato suficiente para produção extrarrenal de calcitriol. De fato, é reportado que o tratamento com colecalciferol mantém ou aumenta os níveis de calcitriol.^{27,28} Além disso, a 25-hidroxivitamina D parece agir diretamente no VDR, osteoclastos e osteoblastos.²⁹ Outro emprego da vitamina D parece ser em pacientes com proteinúria maciça, em que ocorre

perda urinária substancial de DBP, levando à queda dos níveis de 25-hidroxivitamina D.^{30,31}

Como é fisiologicamente plausível que a vitamina D exerça diversos efeitos biológicos, e evidências epidemiológicas e observacionais sugerem que exista uma relação causal entre hipovitaminose e complicações relacionadas a DRC, o *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO) posicionou-se, sugerindo a aferição rotineira dos níveis de vitamina D em pacientes com DRC estágios 3-5D, usando as recomendações para a população geral para sua correção (*Grau de recomendação 2C*). Em casos de elevação dos níveis de PTH, antes do uso de calcitriol, sugere-se a correção dos níveis de vitamina D, bem como de P, especialmente para os pacientes em estágios 3 e 4. Em casos de hiperfosfatemia ou hipercalcemia, o uso de vitamina D deve ser restringido (*Grau de recomendação 1B*).¹⁶

As Diretrizes da Sociedade Brasileira de Nefrologia recomendam a reposição dos níveis de 25-hidroxivitamina D para prevenção e tratamento do hiperparatireoidismo secundário à DRC estágios 3 a 5D, em doses de 50.000 UI, cuja frequência (semanal ou mensal) e duração dependem do nível sérico basal e das dosagens de controle semestrais.³² Recomendamos a consulta de artigo específico que trata do uso da vitamina D ativa ou análogos da vitamina D na DRC.³³

Doenças ósseas, risco de queda e fraturas

A clássica relação entre a vitamina D e o tecido ósseo surgiu através do raquitismo, termo de origem do inglês velho *wrickken*, e do grego *ραχίτης*, cujo estabelecimento donexo causal foi uma das mais brilhantes histórias da medicina.³⁴ Acredita-se que em 1645 o inglês Daniel Whistler tenha sido o primeiro médico a documentar o raquitismo, descrito como uma doença que acometia o esqueleto, resultando em defeito de mineralização e deformidades ósseas. No século XIX o raquitismo tomou um caráter epidêmico no Norte da Europa e ficou conhecido como a “doença inglesa”. Na mesma época discutia-se o conceito de dieta essencial. Eijkman³⁵ e Grijns³⁶ fizeram observações relacionando um determinado nutriente na casca do arroz e o beribéri. Começava a surgir o conceito de “vitaminas” [do latim, *vita* (vida) e *amine* (aminas de aminoácidos)] como micronutrientes essenciais à vida.

McCollum e Davis³⁷ observaram que ratos alimentados com dieta purificada desenvolviam xeroftalmia, que podia ser corrigida com um fator contido no óleo de fígado de bacalhau, designado como “vitamina A”.^{37,38} Essas observações motivaram Mellanby a estudar o raquitismo por meio de um modelo animal no qual cães eram alimentados com dieta à base de aveia e privados da luz solar. O raquitismo podia ser corrigido com óleo de fígado de bacalhau, levando Mellanby a pensar que a “vitamina A” era a responsável.³⁹ No entanto, o próprio McCollum realizou experimento na qual a inativação da “vitamina A” impedia a correção da xeroftalmia, mas o raquitismo desaparecia. McCollum designou esse novo fator de “vitamina D”.⁴⁰

Na mesma época, Hulshinsky⁴¹ observou que crianças expostas à radiação solar ou artificial ultravioleta apresentavam melhora do raquitismo. Em 1931, Askew et al.⁴² identi-

ficaram a estrutura molecular da “vitamina D2” (ergocalciferol). Windaus,^{43,44} que erroneamente havia identificado a estrutura da “vitamina D1”, acabou conseguindo descrever corretamente a estrutura da “vitamina D3”. Essas descobertas levaram praticamente à erradicação do raquitismo no mundo.

No momento as atenções se voltaram para o uso da vitamina D na prevenção de fraturas e osteoporose. Embora a deficiência de vitamina D esteja associada a desempenho físico deficiente e fraqueza muscular, um estudo em idosos com histórico de quedas, sendo 58% deficientes em vitamina D, mostrou que o uso por 12 meses de 24.000 ou 60.000 UI/mês de vitamina D3 não foi efetivo em melhorar o desempenho físico ou contribuir para a redução de quedas.⁴⁵

Uusi-Rasi et al.⁴⁶ observaram que o uso de vitamina D 800 UI/dia por 2 anos resultou em discreto aumento da densidade mineral óssea tibial, porém sem impacto na taxa de quedas. No entanto, o mesmo grupo sugere que o uso da vitamina D pode ter um benefício marginal em termos de custos hospitalares relacionado às injúrias decorrentes de quedas.⁴⁷ Em 2004 um estudo com mais de 9 mil participantes submetidos à suplementação de Ca e reposição de vitamina D mostrou que essa estratégia poderia prevenir fraturas osteoporóticas em idosos. Porém, não é possível identificar claramente o efeito isolado da vitamina D sobre a prevenção de fraturas.⁴⁸

Hansen et al.⁴⁹ comparou os efeitos de diferentes doses de vitamina D em diversos parâmetros do metabolismo ósseo, ao longo de 12 meses, em mulheres pós-menopausa com insuficiência de vitamina D. Os autores concluem que, apesar do aumento da absorção intestinal de Ca observado no grupo que recebeu altas doses de vitamina D, não se observaram efeitos na densidade mineral óssea, função muscular ou taxa de quedas. Finalmente, ressaltam a dificuldade de sustentar as recomendações de *experts* na área em relação aos benefícios de manter nível sérico de calcidiol superior a 30 ng/mL nessa população.

Câncer

Diversos estudos ressaltam propriedades antineoplásicas da vitamina D. Evidências sugerem que a forma ativa da vitamina D (calcitriol) participe da regulação de diversas vias de sinalização celular e da expressão de micro RNAs (por exemplo, miR98, miR-125b, miR-627) implicados na biologia do câncer. Por exemplo, experimentos *in vitro* mostram os efeitos do calcitriol na inibição da angiogênese (redução de interleucina-8, fator induzido por hipóxia α -1 e fator de crescimento endotelial vascular) e proliferação (redução da matriz metaloproteinase-9 e ativador do plasminogênio, aumento de p21 e p27) em linhagens de células neoplásicas de mama, próstata e colo.⁵⁰⁻⁵³ Em linha com os efeitos descritos, pacientes com tumores de próstata ou mama que possuem uma maior expressão do receptor para vitamina D (VDR) apresentam melhor sobrevida.⁵⁴⁻⁵⁶

Embora estudos epidemiológicos apontem para uma relação entre deficiência de vitamina D e aumento da incidência de câncer, e estudos em animais e com cultivo celular reforçam essa relação, dados obtidos a partir de estudos clínicos são inconsistentes.

Entre os diversos tipos de cânceres, parece existir uma associação mais próxima com o câncer colorretal, com estudos apontando uma relação inversa entre os níveis de calcidiol e o risco de adenoma ou câncer colorretal.⁵⁷⁻⁵⁹ No entanto, recentemente foi publicado um estudo clínico na qual 2.259 participantes foram randomizados para receber 1.000 UI/dia de vitamina D3, ou 1.200 mg de carbonato de Ca, ou ambos, após a remoção de adenomas colorretais, com seguimento de até 5 anos. Não se detectou redução significativa de recorrência de adenoma colorretal na população estudada.⁶⁰

De forma geral e após extensa revisão do assunto em 2010, o *Institute of Medicine* (divisão de Saúde da Academia de Ciências dos EUA) concluiu até aquele momento que não se poderia provar o benefício da vitamina D em cânceres até o surgimento de evidências clínicas consistentes.⁶¹ Uma revisão sobre o assunto pode ser encontrada em Feldman et al.⁶²

Doenças cardiopulmonares

A deficiência de vitamina D parece estar associada ao desenvolvimento de hipertensão arterial, porém resultados de estudos clínicos prospectivos, controlados e randomizados são divergentes. Recentemente, Pilz et al.⁶³ avaliaram os efeitos da suplementação de 2.800 UI/dia de vitamina D3 ou placebo sobre a pressão arterial sistólica de 200 pacientes com deficiência de vitamina D durante 8 semanas. Não se observaram efeitos da suplementação de vitamina D sobre a pressão arterial sistólica ou vários outros fatores de risco cardiovascular, e notou-se elevação significativa de triglicerídeos.

Na mesma direção, Arora et al.⁶⁴ avaliaram o efeito da suplementação de vitamina D3 por 6 meses (4.000 UI/dia ou 400 UI/dia) em 534 indivíduos com deficiência de vitamina D e pré-hipertensão ou hipertensão estágio I. Ao final do seguimento não se observou redução significativa da pressão arterial. Os autores sugerem que a associação entre o *status* de vitamina D e a pressão arterial notada em estudos observacionais não deva ser necessariamente uma relação causal. Da mesma maneira, o uso de vitamina D3 por 18 meses em 322 adultos da raça caucasóide não resultou em redução da pressão arterial sistólica ou diastólica.⁶⁵

Os resultados da suplementação da vitamina D em pacientes sob o risco ou com insuficiência cardíaca (IC) também são incertos. A deficiência de vitamina D parece estar associada à fraqueza muscular e aos desfechos clínicos negativos em pacientes com IC. Porém, a suplementação de vitamina D3 com doses semanais de 50.000 UI durante 6 meses em pacientes com IC não resultou em melhora da performance física em comparação com o uso de placebo. Outros autores observaram que a suplementação de vitamina D pode ser benéfica em certos subgrupos de pacientes com IC, como de mulheres pós-menopausa e crianças.⁶⁶⁻⁶⁸

Em relação às doenças que acometem os pulmões, uma recente metanálise de Luo et al.⁶⁹ sobre o papel da vitamina D sobre na asma revelou que a suplementação de vitamina D não reduziu exacerbações da doença, nem melhorou a função pulmonar ou sintomas.

Nos últimos anos estudou-se a regulação positiva da catelicina (um peptídeo antimicrobiano) pela vitamina D. Essa relação poderia explicar uma prática histórica no Brasil que postulava a internação de pacientes em ambientes com melhor qualidade do ar juntamente com a exposição à luz solar, utilizada como tratamento adjunto ao tratamento da tuberculose pulmonar. No entanto, o trabalho publicado por Tukvadze et al.⁷⁰ observou que o uso de altas doses de vitamina D por 16 semanas, apesar de corrigir a deficiência em vitamina D, não melhorou o controle da tuberculose.

CONCLUSÕES

Nas últimas décadas, extensa publicação científica tratou do tema vitamina D, e evidências experimentais ressaltaram o papel da vitamina D na fisiologia de diversos órgãos e sistemas, acompanhadas por trabalhos que associaram estados de deficiência da vitamina D a diversas doenças. Naturalmente, procurou-se estabelecer a suplementação da vitamina D como uma estratégia válida de tratamento.

Contudo, se levarmos em conta estudos clínicos considerados como de alta qualidade (*Grau de recomendação 1A*), torna-se difícil sustentar recomendações para a reposição de vitamina D, já que a maioria dos estudos baseia-se em níveis de recomendação iguais ou inferiores a 2A. Sob esse ponto de vista, parece que a determinação de níveis de corte que guiam a reposição da vitamina D talvez reflita mais associações com doenças do que valores a partir da qual uma intervenção influenciará o desfecho de dado grupo de pacientes.

Mais pesquisas são necessárias em relação a (1) qual o nível sérico ideal e qual o significado de níveis séricos abaixo dos valores de referência para a população geral e grupos específicos de pacientes; (2) qual é a utilidade da avaliação da fração biodisponível da vitamina D; e (3) estudos clínicos com maior tempo seguimento e com controle mais amplo de fatores de confusão.

O que nos parece ser mais consistente para o momento é individualizar a reposição da vitamina D até o surgimento de novas evidências. Em nossa opinião, parece plausível o seu uso em pacientes com DRC com hiperparatireoidismo secundário e com algumas formas de osteodistrofia renal, pacientes com raquitismo, osteoporose grave, fraturas patológicas, proteinúria grave, síndromes intestinais disabsortivas, restrição significativa à exposição solar e naqueles com níveis séricos muito baixos de vitamina D (<12 ng/mL). Megadoses de vitamina D devem ser evitadas.

Finalmente, em um recente editorial, Grahame J. Elder assim expressou o momento atual:

[...] given the plausible physiology and despite the potential for bias in these observational studies, the temptation to treat is difficult to resist. However, acolytes of vitamin D must, nevertheless, respect the science [...].⁷¹

REFERÊNCIAS

1. Gröber U, Spitz J, Reichrath J, Kisters K, Holick MF. Vitamin D: update 2013: from rickets prophylaxis to general preventive healthcare. *Dermatoendocrinol.* 2013;5(3):331-47.
2. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-81.
3. Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, Holick MF. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med.* 2002;112(8):659-62.
4. LaClair RE, Hellman RN, Karp SL, Kraus M, Ofner S, Li Q, et al. Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: a cross-sectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(6):1026-33.
5. Powe CE, Evans MK, Wenger J, Zonderman AB, Berg AH, Nalls M, et al. Vitamin D-binding protein and vitamin D status of black Americans and white Americans. *N Engl J Med.* 2013;369(21):1991-2000.
6. Scott MG, Gronowski AM, Reid IR, Holick MF, Thadhani R, Phinney K. Vitamin D: the more we know, the less we know. *Clin Chem.* 2015;61(3):462-5.
7. Holick MF, Garabedian M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical application. In: Favus MJ, editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* 6th ed. Pennsylvania: Rittenhouse Book Distribution; 2006. p. 106-14.
8. Kramer H, Berns JS, Choi MJ, Martin K, Rocco MV. 25-Hydroxyvitamin D testing and supplementation in CKD: an NKF-KDOQI controversies report. *Am J Kidney Dis.* 2014;64(4):499-509.
9. Dusso AS. Kidney disease and vitamin D levels: 25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D, and VDR activation. *Kidney Int Suppl.* 2011;1(4):136-41.
10. Andress DL. Vitamin D in chronic kidney disease: a systemic role for selective vitamin D receptor activation. *Kidney Int.* 2006;69(1):33-43.
11. Heijboer AC, Blankenstein MA, Kema IP, Buijs MM. Accuracy of 6 routine 25-hydroxyvitamin D assays: influence of vitamin D binding protein concentration. *Clin Chem.* 2012;58(3):543-8.
12. Bhan I, Powe CE, Berg AH, Ankers E, Wenger JB, Karumanchi SA, et al. Bioavailable vitamin D is more tightly linked to mineral metabolism than total vitamin D in incident hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2012;82(1):84-9.
13. 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.
14. Priemel M, von Domarus C, Klatte TO, Kessler S, Schlie J, Meier S, et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res.* 2010;25(2):305-12.
15. Moyses RMA, Reis LM, Jorgetti V. Distúrbios de cálcio de fósforo. In: Zatz R, editor. *Bases fisiológicas da nefrologia.* São Paulo: Editora Atheneu; 2011. p. 273.

16. Kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009;(113):S1-130.
17. Aspray TJ, Bowring C, Fraser W, Gittoes N, Javaid MK, Macdonald H, et al. National Osteoporosis Society vitamin D guideline summary. *Age Ageing.* 2014;43(5):592-5.
18. Morris HA. Vitamin D: a hormone for all seasons. How much is enough? *Clin Biochem Rev.* 2004;26(1):21-32.
19. Morgan SL, Weinsier RL. *Fundamentals of clinical nutrition.* St. Louis: Mosby; 1998. p. 3.
20. Vogiatzi MG, Jacobson-Dickman E, DeBoer MD. Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: a review of current literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(4):1132-41.
21. Ramos MFP, Santana LG, Rasvickas CV, Teixeira VP, Schor N. Effect of vitamin D₃ overdose and calcium supplementation in experimental nephrolithiasis model. *J Bras Nefrol.* 2014;36(2):132-8.
22. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med.* 2006;354(7):669-83.
23. Kooienga L, Fried L, Scragg R, Kendrick J, Smits G, Chonchol M, et al. The effect of combined calcium and vitamin D3 supplementation on serum intact parathyroid hormone in moderate CKD. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(3):408-16.
24. Zisman AL, Hristova M, Ho LT, Sprague SM. Impact of ergocalciferol treatment of vitamin D deficiency on serum parathyroid hormone concentrations in chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2007;27(1):36-43.
25. Miskulin DC, Majchrzak K, Tighiouart H, Muther RS, Kapoian T, Johnson DS, et al. Ergocalciferol supplementation in hemodialysis patients with vitamin D deficiency: a randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol.* 2015. pii: ASN.2015040468. [Epub ahead of print]
26. Drechsler C, Pilz S, Obermayer-Pietsch B, Verduijn M, Tomaschitz A, Krane V, et al. Vitamin D deficiency is associated with sudden cardiac death, combined cardiovascular events, and mortality in haemodialysis patients. *Eur Heart J.* 2010;31(18):2253-61.
27. Marckmann P, Agerskov H, Thineshkumar S, Bladbjerg EM, Sidelmann JJ, Jespersen J, et al. Randomized controlled trial of cholecalciferol supplementation in chronic kidney disease patients with hypovitaminosis D. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(9):3523-31.
28. Okša A, Spustová V, Krivosíková Z, Gazdčíková K, Fedelesová V, Lajdová I, et al. Effects of long-term cholecalciferol supplementation on mineral metabolism and calciotropic hormones in chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res.* 2008;31(5):322-9.
29. Kogawa M, Findlay DM, Anderson PH, Ormsby R, Vincent C, Morris HA, et al. Osteoclastic metabolism of 25(OH)-vitamin D3: a potential mechanism for optimization of bone resorption. *Endocrinology.* 2010;151(10):4613-25.
30. Shroff R, Aitkenhead H, Costa N, Trivelli A, Litwin M, Picca S, et al. Normal 25-hydroxyvitamin D levels are associated with less proteinuria and attenuate renal failure progression in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(1):314-22.
31. Molina P, Górriz JL, Molina MD, Peris A, Beltrán S, Kanter J, et al. The effect of cholecalciferol for lowering albuminuria in chronic kidney disease: a prospective controlled study. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(1):97-109.
32. Custodio MR, Canziani ME, Moyses RM, Barreto FC, Neves CL, Oliveira RB, et al. Clinical protocol and therapeutic guidelines for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease. *J Bras Nefrol.* 2013;35(4):308-22.
33. Barreto FC, Oliveira RA, Oliveira RB, Jorgetti V. Pharmacotherapy of chronic kidney disease and mineral bone disorder. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12(17):2627-40.
34. DeLuca HF. Vitamin D: historical overview. *Vitam Horm.* 2016;100:1-20.
35. Eijkman C. Ein beri-beri anliche der hühner. *Virchow Arch.* 1897;148:523-7.
36. Grijns G. Over polyneuritis gallinarum. *Geneesk Tijdschr Ned-Indie.* 1901;41:3-41.
37. McCollum EV, Davis M. The necessity of certain lipids in the diet during growth. *J Biol Chem.* 1913;15:167-75.
38. McCollum EV, Simmonds N, Pitz W. The relation of the unidentified dietary factors, the fat-soluble A and water-soluble B of the diet to the growth promoting properties of milk. *J Biol Chem.* 1916;27:33-8.
39. Mellanby E. An experimental investigation on rickets. *Lancet.* 1919;1:407-12.
40. McCollum EV, Simmonds N, Becker JE, Shipley PG. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. *J Biol Chem.* 1922;53:293-8.
41. Hulshinsky K. Heilung von rachitis durch kunstlich hohen-sonne. *Dtsch Med Wochenschr.* 1919;45:712-3.
42. Askew FA, Bourdillon RB, Bruce HM, Jenkins RGC, Webster TA. The distillation of vitamin D. *Proc Royal Soc B.* 1931;107:76-90.
43. Windaus A, Linsert O. Vitamin D1. *Ann Chemie.* 1928;465:148.
44. Windaus A, Bock F. Uber das provitamin aus dem sterin der schweineschwarte. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift Physiol Chemie.* 1937;245(3-4):168-70.
45. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Orav EJ, Staehelin HB, Meyer OW, Theiler R, et al. Monthly high-dose vitamin D treatment for the prevention of functional decline: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2016;176(2):175-83.
46. Uusi-Rasi K, Patil R, Karinkanta S, Kannus P, Tokola K, Lamberg-Allardt C, et al. Exercise and vitamin D in fall prevention among older women: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2015;175(5):703-11.

47. Patil R, Kolu P, Raitanen J, Valvanne J, Kannus P, Karinkanta S, et al. Cost-effectiveness of vitamin D supplementation and exercise in preventing injurious falls among older home-dwelling women: findings from an RCT. *Osteoporos Int*. 2016;27(1):193-201.
48. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res*. 2004;19(3):370-8.
49. Hansen KE, Johnson RE, Chambers KR, Johnson MG, Lemon CC, Vo TN, et al. Treatment of vitamin D insufficiency in postmenopausal women: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2015;175(10):1612-21.
50. Padi SK, Zhang Q, Rustum YM, Morrison C, Guo B. MicroRNA-627 mediates the epigenetic mechanisms of vitamin D to suppress proliferation of human colorectal cancer cells and growth of xenograft tumors in mice. *Gastroenterology*. 2013;145(2):437-46.
51. Ting HJ, Messing J, Yasmin-Karim S, Lee YF. Identification of microRNA-98 as a therapeutic target inhibiting prostate cancer growth and a biomarker induced by vitamin D. *J Biol Chem*. 2013;288(1):1-9.
52. Komagata S, Nakajima M, Takagi S, Mohri T, Taniya T, Yokoi T. Human CYP24 catalyzing the inactivation of calcitriol is post-transcriptionally regulated by miR-125b. *Mol Pharmacol*. 2009;76(4):702-9.
53. Leysens C, Verlinden L, Verstuyf A. Antineoplastic effects of 1,25(OH)₂D₃ and its analogs in breast, prostate and colorectal cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2013;20(2):R31-47.
54. Feldman D, Krishnan AV, Swami S, Giovannucci E, Feldman BJ. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(5):342-57.
55. Hendrickson WK, Flavin R, Kasperzyk JL, Fiorentino M, Fang F, Lis R, et al. Vitamin D receptor protein expression in tumor tissue and prostate cancer progression. *J Clin Oncol*. 2011;29(17):2378-85.
56. Ditsch N, Toth B, Mayr D, Lenhard M, Gallwas J, Weissenbacher T, et al. The association between vitamin D receptor expression and prolonged overall survival in breast cancer. *J Histochem Cytochem*. 2012;60(2):121-9.
57. Lee JE. Circulating levels of vitamin D, vitamin D receptor polymorphisms, and colorectal adenoma: a meta-analysis. *Nutr Res Pract*. 2011;5(5):464-70.
58. Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2011;155(12):827-38.
59. Yin L, Grandi N, Raum E, Haug U, Arndt V, Brenner H. Meta-analysis: serum vitamin D and colorectal adenoma risk. *Prev Med*. 2011;53(1-2):10-6.
60. Baron JA, Barry EL, Mott LA, Rees JR, Sandler RS, Snover DC, et al. A trial of calcium and vitamin D for the prevention of colorectal adenomas. *N Engl J Med*. 2015;373(16):1519-30.
61. United States of America. Institute of Medicine. Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington: National Academies Press (US); 2011.
62. Feldman D, Krishnan AV, Swami S, Giovannucci E, Feldman BJ. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(5):342-57.
63. Pilz S, Gaksch M, Kienreich K, Grubler M, Verheyen N, Fahrleitner-Pammer A, et al. Effects of vitamin D on blood pressure and cardiovascular risk factors: a randomized controlled trial. *Hypertension*. 2015;65(6):1195-201.
64. Arora P, Song Y, Dusek J, Plotnikoff G, Sabatine MS, Cheng S, et al. Vitamin D therapy in individuals with prehypertension or hypertension: the DAYLIGHT trial. *Circulation*. 2015;131(3):254-62.
65. Scragg R, Slow S, Stewart AW, Jennings LC, Chambers ST, Priest PC, et al. Long-term high-dose vitamin D₃ supplementation and blood pressure in healthy adults: a randomized controlled trial. *Hypertension*. 2014;64(4):725-30.
66. Boxer RS, Kenny AM, Schmotzer BJ, Vest M, Fiutem JJ, Piña IL. A randomized controlled trial of high dose vitamin D₃ in patients with heart failure. *JACC Heart Fail*. 2013;1(1):84-90.
67. Donneyong MM, Hornung CA, Taylor KC, Baumgartner RN, Myers JA, Eaton CB, et al. Risk of heart failure among postmenopausal women: a secondary analysis of the randomized trial of vitamin D plus calcium of the women's health initiative. *Circ Heart Fail*. 2015;8(1):49-56.
68. Shedeed SA. Vitamin D supplementation in infants with chronic congestive heart failure. *Pediatr Cardiol*. 2012;33(5):713-9.
69. Luo J, Liu D, Liu CT. Can vitamin D supplementation in addition to asthma controllers improve clinical outcomes in patients with asthma?: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(50):e2185.
70. Tukvadze N, Sanikidze E, Kipiani M, Hebbar G, Easley KA, Shenvi N, et al. High-dose vitamin D₃ in adults with pulmonary tuberculosis: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(5):1059-69.
71. Elder GJ. Mushroom clouds for vitamin D? *J Am Soc Nephrol*. 2016. pii: ASN.2015111279. [Epub ahead of print].