



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO EM ANÁLISES CLÍNICAS

A IMPORTÂNCIA CLÍNICA DA VITAMINA D

Trabalho submetido por

Ana Cláudia Magalhães Freire

para a obtenção do grau de **Mestre** em Análises Clínicas

junho de 2022



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO EM ANÁLISES CLÍNICAS

A IMPORTÂNCIA CLÍNICA DA VITAMINA D

Trabalho submetido por

Ana Cláudia Magalhães Freire

para a obtenção do grau de **Mestre** em Análises Clínicas

Trabalho orientado por

Dra. Guilhermina Moutinho

Trabalho coorientado por

Dra. Dora Silva

junho de 2022

AGRADECIMENTOS

Terminado este trabalho não posso deixar de agradecer a todos os que me ajudaram ao longo deste percurso.

Começo por agradecer a todos os meus professores do Instituto Universitário Egas Moniz que, com os seus ensinamentos, apoio e dedicação tornaram possível a conclusão do meu mestrado em análises clínicas.

Agradeço também aos meus colegas que me acompanharam durante o percurso académico.

Agradeço muito ao Laboratório Bernardina Sancho por me ter recebido como estagiária e às técnicas de laboratório que tive oportunidade de acompanhar, e que estavam sempre disponíveis para responder às minhas dúvidas.

Por último, aos meus familiares, por todo o apoio e carinho, pelos sacrifícios que fizeram para que eu pudesse completar este mestrado e por nunca terem desistido de lutar por mim e pela minha educação.

CERTIFICADO DE ORIGINALIDADE

Certifico que sou responsável pelo trabalho submetido neste relatório e que o trabalho é original, não sendo copiado ou plagiado de outra fonte, excetuando o especificado nas referências. Adicionalmente, declaro que o trabalho em si contido não foi submetido anteriormente para qualquer outro propósito.

Almada, 28 de junho de 2022

RESUMO

A deficiência em vitamina D é um problema de saúde pública que afeta a população de todo o mundo, estimando-se que afete cerca de mil milhões de pessoas de todas as faixas etárias.

No ser humano a vitamina D pode ser obtida de três formas, pela exposição da pele à radiação UVB, pela ingestão alimentar e pela suplementação/medicação. A vitamina D sofre duas hidroxilações até chegar à sua forma ativa. É no fígado que a vitamina D, seja ingerida ou produzida na nossa pele, se metaboliza primeiro em 25-hidroxivitamina, a principal forma circulante, e depois no rim, a vitamina D é novamente metabolizada até tornar na sua forma ativa, 1,25-dihidroxivitamina D. A concentração sérica total de 25(OH)D é usada para definir o *status* da vitamina D, pois é considerada o indicador mais confiável de seu armazenamento no corpo humano.

Palavras-Chave: Vitamina D, 25-hidroxivitamina, 1,25-dihidroxivitamina, Deficiência

ABSTRACT

Vitamin D deficiency is a public health issue that affects the population all over the world, estimated to affect around one billion people of all ages.

In humans, vitamin D can be obtained in three ways, by exposing the skin to UVB radiation, by food and medication. Vitamin D undergoes two hydroxylation's until it reaches its active form. It is in the liver that vitamin D, whether ingested or produced in our skin, is first metabolized into 25-hydroxyvitamin, the main circulating form, and then in the kidney vitamin D is metabolized again until it becomes its active form, 1,25-dihydroxy vitamin D. The total serum concentration of 25(OH)D is used to define the status of vitamin D, as it is considered the most reliable indicator of its storage in the human body.

Keywords: Vitamin D, 25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D, Deficiency

ÍNDICE

Índice de Figuras.....	4
Índice de Tabelas.....	4
Lista de Siglas	5
I. Introdução	6
II. Vitamina D	
1. Fontes de obtenção	9
2. Metabolismo	11
3. Funções	14
4. Métodos laboratoriais para o doseamento da vitamina D	15
5. Valores de referência sugeridos	18
III. Défice de vitamina D	
1. Definição e epidemiologia	20
2. Causas	21
3. Interação com medicamentos	24
4. Consequências no saúde óssea	25
5. Relação entre a Vitamina D e outras patologias não ósseas	
i. Cancro	27
ii. Doenças cardiovasculares	28
iii. Diabetes <i>mellitus</i>	29
iv. Depressão	30
v. Doenças autoimunes e infecciosas	30
vi. Esclerose Múltipla	32
vii. SARS-COV-2	33
6. Défice de vitamina D na gravidez	34
7. Tratamento	35
i. Medicamentos disponíveis em Portugal	38
IV. Toxicidade da vitamina D	39
V. Conclusão	41
VI. Bibliografia	43

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura química da (A) vitamina D2 (ergocalciferol) e da (B) vitamina D3 (colecalciferol)	7
Figura 2: Produção de vitamina D (adaptado de Fraser & Milan, 2013)	11
Figura 3: Raio X dos membros inferiores de uma criança com raquitismo (retirado de Porto et al. 2005)	26

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Algumas fontes de vitamina D (D2 e D3) e a sua quantidade (adaptado do (Holick et al., 2011))	10
Tabela 2: Tabela-resumo das causas do défice de vitamina D	24
Tabela 3: Fármacos utilizados no tratamento do défice de vitamina D disponíveis em Portugal (retirado do site Infarmed)	38

LISTA DE SIGLAS

1,25(OH)₂D – 1,25-dihidroxitamina D ou calcitriol

1 α -OHase - 1 α -hidroxilase

24-OHase – 24-hidroxilase

25(OH)D – 25-hidroxitamina D ou calcidiol

25-OHase – 25-hidroxilase

DBP – Proteína de ligação da vitamina D

DMO - Densidade mineral óssea

EM – Esclerose Múltipla

FGF-23 – Fibroblasto fator-23

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

HTA – Hipertensão arterial

HPLC – Cromatografia líquida de alta eficiência

LC-MS/MS - Espectrometria de Massa

IMC – Índice de massa corporal

PTH – Paratormona

UI – Unidades internacionais

UVB – Radiação Ultravioleta

VDR – Recetor da vitamina D

IFN- γ – Interferão- γ

IL-12 – Interleucina-12

Th1 – Células T helper 1

TLR – Recetores toll-like

INTRODUÇÃO

As vitaminas são substâncias orgânicas essenciais que o nosso corpo precisa para funcionar normalmente, e são adquiridas em pequenas quantidades através da dieta. A nível funcional, as vitaminas podem atuar como cofatores ou coenzimas, podem ter ações antioxidantes e reguladoras das funções celulares, e desempenhar funções mais pleiotrópicas sobre o metabolismo como a vitamina D. As vitaminas conhecidas incluem A, C, D, E e K, e o grupo das vitaminas B (Greenspan et al., 2001).

Embora esta definição seja geralmente aceitável, deve-se reconhecer que o corpo também pode “produzir” vitaminas. Por exemplo, a vitamina D é produzida endogenamente em indivíduos que estão expostos à luz solar e a suplementação só é necessária quando há uma exposição inadequada à luz solar ou quando o nosso corpo não consegue, por diversos motivos, produzir vitamina D (Greenspan et al., 2001).

A vitamina D é uma vitamina importante para o metabolismo do cálcio e do fósforo no nosso organismo, sendo por isso muito importante nas doenças ósseas tanto na sua prevenção como no tratamento (NIH, Vitamina D, 2022).

Nos últimos anos, a vitamina D e principalmente o seu papel fisiológico tem sido alvo de diversos estudos. A função da vitamina D no metabolismo ósseo é bastante conhecido, no entanto nos estudos que têm vindo a ser desenvolvidos, têm vindo a mostrar que o seu papel fisiológico vai muito além do metabolismo ósseo e que pode estar associada a outras doenças não ósseas como, por exemplo, doenças cardiovasculares, cancro, depressão, esclerose múltipla, diabetes, entre outras (Lichtenstein et al., 2013).

A deficiência em vitamina D é um problema que afeta quase 50% da população de todo o mundo, e é transversal a todos os grupos étnicos e grupos etários (Nair et al., 2012).

Como existe uma grande percentagem de população em todo o mundo com défice de vitamina D, a importância desta hormona na saúde e na prevenção e tratamento de doenças crónicas é um dos principais objetivos de investigação (Nair et al., 2012).

Há duas formas de vitamina D: a **vitamina D2** (ergocalciferol) que é produzida por irradiação ultravioleta de leveduras e cogumelos expostos ao sol e a **vitamina D3** (colecalciferol) que é sintetizada na pele durante a exposição solar ou existe em alguns

alimentos, como ovos e peixes gordos. Tanto a vitamina D3 e vitamina D2 são usadas em suplementos/medicamentos (NIH, Vitamina D, 2022).

Em termos de estrutura química, a vitamina D2 e a vitamina D3 são muito parecidas. A principal diferença está na ligação dupla entre os carbonos 22 e 24 e na presença de um metil no carbono 24 na vitamina D2. Mas apesar destas diferenças, as duas vitaminas são metabolizadas pela mesma via e produzem metabolitos ativos com os mesmos efeitos biológicos (Barral et al., 2007).

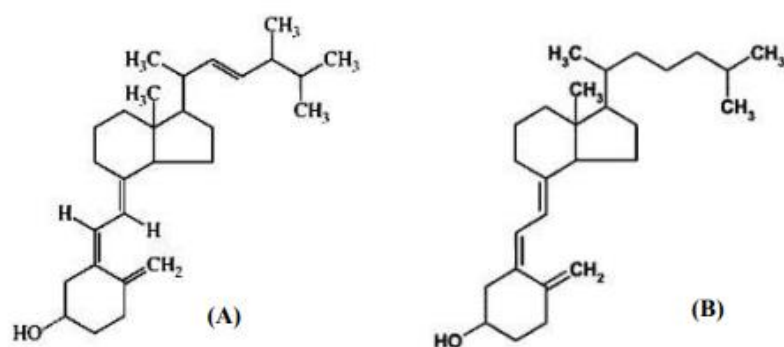


Figura 1 - Estrutura química da (A) vitamina D2 (ergocalciferol) e da (B) vitamina D3 (colecalfiferol) (retirado de Barral et al., 2007)

Tanto a vitamina D2 como a vitamina D3 são usadas para o enriquecimento de alimentos e em suplementos de vitamina D (Holick et al., 2011).

A descoberta da presença do recetor da vitamina D (VDR) em células como as do pâncreas, sem função aparente na homeostase do cálcio, abriu várias novas linhas de pesquisa. Primeiro, a identificação do VDR em uma ampla gama de tipo de células levou ao reconhecimento que a vitamina D tem papéis endócrinos abrangentes na diferenciação celular em muitos sistemas fisiológicos. Segundo, isso começou a fornecer alguma base racional para explicar os muitos relatórios de associações epidemiológicas entre o deficiência em vitamina D e uma variedade de doenças humanas comuns que não mostram nenhuma ligação com defeitos na homeostase do cálcio (Fraser, 2015).

Apesar de todo este novo conhecimento, o papel da vitamina D no nosso organismo ainda não é bem conhecido (Fraser, 2015).

Cada vez há mais estudos sobre esta vitamina e na possibilidade de ter um papel não só no metabolismo do cálcio do fósforo e no metabolismo ósseo (prevenção do raquitismo, da osteomalácia, da osteoporose e das fraturas) como também contra diversas doenças como doenças cardiovasculares, fraturas recorrentes, doenças autoimunes, diabetes e depressão (Nair et al., 2012).

Os estudos têm vindo tentar provar que os efeitos biológicos da vitamina D vão muito além dos benefícios ósseos, e que pode ter uma papel na prevenção e tratamento de várias doenças crónicas. Acredita-se que a vitamina D possa ter uma ação anti-oncogénica, prevenindo alguns tipos de cancros, uma ação anti-infecciosa, uma ação anti-inflamatória (na redução de doenças autoimunes como esclerose múltiplas, artrite reumatoide e a poliartrite inflamatória), como também pode prevenir doenças cardiovasculares (como por exemplo, na redução de insuficiência cardíaca), Diabetes *Mellitus* e obesidade. O papel da vitamina D na gravidez também tem vindo a ser estudado na prevenção pré-eclâmpsia, de raquistimo congénito, maior risco de cesariana e de diabetes gestacional (Holick et al., 2011).

O doseamento de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) é parâmetro de referência para avaliar o défice de vitamina D. A partir desta análise conseguimos saber a vitamina D₂+D₃ que existe no nosso organismo, obtida tanto da dieta, como da síntese pelos raios UVB como das reserva da vitamina D (depósitos hepáticos) (Alves et al., 2013). O seu doseamento faz-se a partir de uma amostra de sangue e os resultados são apresentados em ng/ml.

I. VITAMINA D

1. Fontes de vitamina D

A vitamina D pode ser obtida através de três tipos de fontes: a partir da exposição solar, da dieta e da suplementação.

A vitamina D existe em duas formas: Vitamina D2 que é obtida através da irradiação UV do ergosterol da levedura e é encontrada naturalmente nos cogumelos expostos aos raios solares e a vitamina D3 que é produzida quando os raios ultravioleta (UVB) atingem a nossa pele (Nair et al., 2012).

A vitamina D produzida na pele pode durar pelo menos duas vezes mais no sangue em comparação com a vitamina D ingerida (Holick et al., 2011).

Existe uma variedade de fatores que reduzem a produção de vitamina D3 na pele, incluindo aumento da pigmentação da pele, envelhecimento e a aplicação de protetores solares. Uma alteração no ângulo zenital do sol causada por uma mudança em latitude, estação do ano ou hora do dia também influencia a produção de vitamina D3 na pele (Holick et al., 2011).

Existem poucos alimentos que contenham naturalmente vitamina D2 ou vitamina D3 e por isso é que quando o nosso corpo não produz a quantidade de vitamina D necessária há um déficit de vitamina D (Holick et al., 2011).

Nos alimentos e suplementos dietéticos são adicionadas as duas formas da vitamina D (Vitamina D2 e vitamina D3). Ambas as formas são bem absorvidas no intestino delgado, sendo que fatores como o envelhecimento e a obesidade alteram a sua absorção. A vitamina D2 é produzida usando irradiação UV de ergosterol em levedura, e a vitamina D3 é tipicamente produzida com irradiação de 7-desidrocolesterol a partir da lanolina obtida da lã de ovelha. Uma versão livre de animais de vitamina D3 proveniente de líquen também está disponível. Ambas as vitaminas D2 e vitamina D3 aumentam os níveis séricos de 25(OH)D sendo capazes de tratar o déficit de vitamina D. A maioria das etapas do metabolismo e ações das vitaminas D2 e D3 são idênticas. No entanto, a maioria dos estudos indicam que a vitamina D3 é capaz de aumentar mais os níveis séricos de 25(OH)D e mantendo esses níveis mais altos por mais tempo do que a vitamina D2. Isto

poderá dever-se ao facto de que a vitamina D2 tem um tempo de semi-vida mais curto (NIH, Vitamin D, 2022).

A vitamina D3 também pode ser encontrada na maioria dos óleos de peixe como o salmão, carapau, arenque e bacalhau (Nair et al., 2012).

Em alguns países, como o EUA e o Canada, o leite é enriquecido com vitamina D, assim como alguns pães, sumos de laranja, cereais, iogurtes e queijos. Na Europa também há países, como a Suécia e a Finlândia que enriquecem o leite, os cereais, o pão e a manteiga (Holick et al., 2011).

Tabela 1- Algumas fontes de vitamina D (D2 e D3) e a sua quantidade (adaptado do (Holick et al., 2011))

<i>Fonte de Vitamina D</i>	<i>Forma de vitamina D</i>	<i>Quantidade em UI</i>
<i>Óleo de fígado de bacalhau</i>	D3	400-1000
<i>Salmão fresco</i>	D3	600 – 1000 UI
<i>Salmão de cativeiro</i>	D3 ou D2	100-250
<i>Sardinhas</i>	D3	300
<i>Cavala</i>	D3	250
<i>Atum</i>	D3	236
<i>Cogumelos</i>	D2	1600
<i>Radiação UVB</i>	D3	20 000
<i>Gema de ovo</i>	D3 ou D2	20
<i>Alimentos enriquecidos com vitamina D</i>		
<i>Leite</i>	D3	100
<i>Manteiga</i>	D3	100
<i>Queijo</i>	D3	100
<i>Cereais</i>	D3	100
<i>Sumo de laranja</i>	D3	100
<i>Iogurtes</i>	D3	100
<i>Medicamentos nos EUA</i>		
<i>Vitamina D2</i>	D2	50 000/capsula
<i>Vitamina D3</i>	D3	400-50 000
<i>Drisdol líquido</i>	D2	8 000
<i>Multivitamínicos</i>	D3 ou D2	400-1000

IU = 25 ng

Não se sabe ao certo a quantidade de exposição solar que é necessária para manter os níveis de vitamina D normais. Não existem orientações sobre a espeto, no entanto, existem estudos que sugerem que 5 a 30 minutos de exposição solar, principalmente nas grandes áreas do corpo como os braços e as pernas, sem usar protetor, é o suficiente para manter os níveis de vitamina D normalizados (NIH, Vitamin D, 2022).

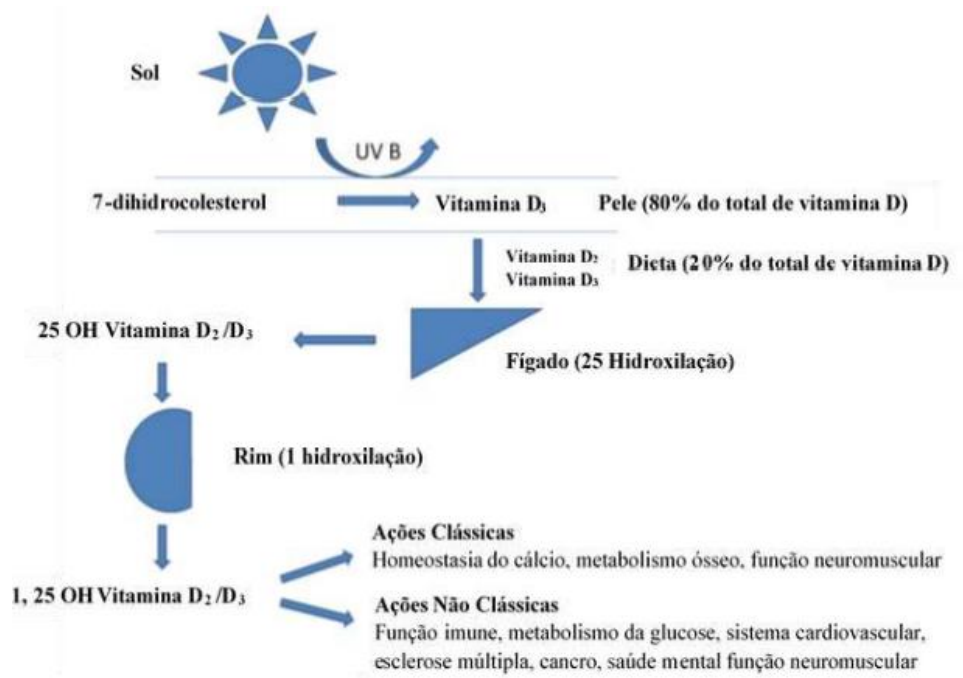
A preocupação com o défice de vitamina D é cada vez maior, dado que síntese de vitamina D através da exposição solar muitas vezes não é suficiente, e por isso é necessário recorrer a outras fontes para satisfazer as necessidades do organismo. Tendo em conta que as fontes alimentares existentes contêm muito pouca vitamina D, em situações de défice é necessário recorrer à suplementação a fim de atingir a dose diária recomendada (Baynes & Dominiczak, 2011).

2. METABOLISMO DA VITAMINA D

A vitamina D é uma vitamina lipossolúvel que atua como uma hormona esteroide. Nos humanos, a fonte primária de vitamina D resulta da conversão induzida pelo UVB de 7-desidrocolesterol em vitamina D (Nair et al., 2012)

A figura 2 mostra um esquema de como é feita a produção da vitamina D.

Figura 2 - Produção da vitamina D (adaptado de Fraser & Milan, 2013)



A enzima 7-deidrocolesterol é um precursor do colesterol e é produzida na epiderme e na derme sendo a partir desta enzima que se forma a pré-vitamina D3 (Alves et al., 2013). Por exposição aos raios UVB, a 7-deidrocolesterol é convertida em pré-vitamina D3. Uma vez formada a pré-vitamina D3 sofre uma outra reação não enzimática mais precisamente uma isomerização térmica que leva à formação da vitamina D3. No final deste processo, a vitamina D3 é então transportada para corrente sanguínea onde se vai ligar à proteína de ligação da vitamina D (DBP) para ser transportada até ao fígado (Wimalawansa, 2012).

Quando existe uma exposição solar excessiva, a pré-vitamina D3 não é convertida em vitamina D mas sim em lumisterol e taquisterol, metabolitos biologicamente inativos. Quando existe pouca exposição solar estes metabolitos são novamente convertidos em pré-vitamina D3 (Qayyum et al., 2021).

As vitaminas D2 e D3, provenientes da dieta ou de suplementos, são absorvidas no intestino delgado. Posteriormente, entram na corrente sanguínea onde se ligam à proteína de ligação da vitamina D (DBP) (Becker et al., 2001).

A vitamina D, tanto a vitamina D2 como a vitamina D3, sejam ingeridas ou produzidas, são biologicamente inativas e precisam de sofrer 2 hidroxilações até à sua ativação. Assim, a vitamina D liga-se à DBP na corrente sanguínea e é transportada até ao fígado, onde sofre a primeira hidroxilação pela 25-hidroxilase (25-OHase) hepáticas, em 25(OH)D. Esta etapa é limitada pela concentração plasmática de 25(OH)D através de um mecanismo de feedback negativo.

Grande parte da 25(OH)D produzida é depositada no tecido adiposo, que constitui o seu principal reservatório da vitamina D no nosso organismo (Lichtenstein et al., 2013).

A 25(OH)D é a forma principal circulante e o seu doseamento vai refletir os valores séricos provenientes tanto pela ingestão alimentar, como pela exposição solar e vai refletir também os níveis das reservas existentes no nosso organismo de vitamina D. No entanto, a 25(OH)D não tem capacidade para realizar as funções biológicas características da vitamina D, e por isso é necessário sofrer uma nova hidroxilação. A segunda hidroxilação ocorre no rim pela ação das 1 α -hidroxilases (codificadas pelo gene CYP27B1), e é transformada em 1,25-(OH)₂D, a forma biologicamente ativa da vitamina D. A 25(OH)D é a principal forma circulante, mas o 1,25(OH)₂D é o composto

biologicamente ativo da vitamina D que interage com o seu recetor da vitamina D, que está presente no intestino, rins e outros tecidos (NIH, Vitamina D, 2022).

Apesar de ser a forma biologicamente ativa da vitamina D, a 1,25(OH)₂D circula na corrente sanguínea em concentrações 1000 vezes inferiores às da 25(OH)D. a 25(OH)D vem expressa na ordem ng/ml e a 1,25(OH)₂D tem valores na ordem do pg/ml (Nair et al., 2012).

A 1,25(OH)₂D tem 15 horas de meia-vida enquanto a 25(OH)D tem cerca de 15 dias. A 1,25(OH)₂D liga-se aos recetores da vitamina D que se encontram localizados em todo o corpo (Nair et al., 2012).

A produção de 1,25(OH)₂D nos rins é regulada pelos níveis de PTH. A PTH vai estimular a atividade enzima 1 α -hidroxilase (1 α -OHase) nos rins. A produção de PTH é controlada pela concentração do cálcio e do fósforo. A PTH é produzida de forma a aumentar os níveis de 1,25(OH)₂D que por sua vez vão aumentar os níveis de cálcio e de fósforo. Quando os valores séricos de PTH, do cálcio e do fósforo são normalizados, ocorre um *feedback* negativo sobre a PTH (Norma nº 004/2019).

Tendo em conta que os níveis de 1,25(OH)₂D é regulada pelos níveis de cálcio, fósforo e principalmente pela PTH, a concentração de 25(OH)D não irá afeta de forma direta a 1,25(OH)₂D. Quando há défice de 25(OH)D os níveis de 1,25(OH)₂D podem estar normais ou até aumentados (Pereira & Almeida, 2008).

A descoberta de 1 α -OHase em vários outros tecidos para além do rim, como a próstata, nos pulmões, na placenta, no cólon, nas células β pancreáticas, e nas células do sistema imunitário veio abrir novas hipóteses de investigação para tentar compreender o papel da vitamina D no nosso organismo. A enzima 1 α -OHase em outros tecidos promove a hidroxilação extra-renal da 25(OH)D. No entanto, a fonte de 1,25(OH)₂D extra-renal não contribui significativamente para a concentração de 1,25(OH)₂D (Pereira et al., 2008).

Um dos possíveis novos papéis para 1,25(OH)₂D é como outra hormona na regulação do metabolismo enérgico de todo o corpo. O VDR foi identificado em células do pâncreas, tecido adiposo, fígado e miócitos do músculo esquelético, todos órgãos-chave no metabolismo energético e nutricional (Fraser, 2015).

A $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ estimula a sua própria inativação através do aumento da expressão da enzima 24-hidroxilase (24-OHase), isoenzima do citocromo P450, codificada pelo gene CYP24A1, que metaboliza a $25(\text{OH})\text{D}$ e a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ em formas inativas, que são consequentemente eliminadas (Alves et al., 2013).

Baixas concentrações de $25(\text{OH})\text{D}$, o principal metabólito circulante da vitamina D, resulta em hiperparatireoidismo secundário compensatório. A PTH promove a produção da enzima 1- α hidroxilase (CYP27B1), que medeia a conversão de $25(\text{OH})\text{D}$ em $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. A PTH também inibe a conversão mediada por CYP24A1 de $25(\text{OH})\text{D}$ a 24,25-dihidroxitamina D ($24,25(\text{OH})_2\text{D}$), o principal produto da depuração da vitamina D. Através *feedback* negativo clássico, a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ suprime a libertação de PTH e promove a depuração de $25(\text{OH})\text{D}$ mediada por CYP24A1. Outra hormona reguladora importante, o fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF-23), é secretado em resposta ao excesso de fósforo e $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Como feedback, o FGF-23 inibe a síntese de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ no rim, suprime CYP27B1 e induz CYP24A1 (Hsu et al., 2020).

Ao contrário da 1-hidroxilase renal, que é bem regulada de acordo com as necessidades de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ na homeostase do cálcio e é relativamente independente da $25(\text{OH})\text{D}$, a atividade da 1-hidroxilase em outros tecidos é amplamente determinada pela concentração de $25(\text{OH})\text{D}$ no fluido extracelular (Fraser, 2015).

Um dos possíveis novos papéis para $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ é como outra hormona na regulação do metabolismo energético de todo o corpo. O VDR foi identificado em células do pâncreas, tecido adiposo, fígado e miócitos do músculo esquelético, todos órgãos-chave no metabolismo energético e nutricional (Fraser, 2015).

A vitamina D atravessa a barreira hematoencefálica e os recetores da vitamina D são encontrados em todo o cérebro, mas o seu papel ainda não é conhecido (Nair et al., 2012).

3. Funções

A vitamina D tem um papel importante no metabolismo do cálcio e do fósforo e consequentemente no metabolismo ósseo.

A 1,25(OH)₂D intervêm na absorção intestinal do cálcio, sendo que quando há níveis baixos de vitamina D, apenas 10 a 15% do cálcio e cerca de 60% do fósforo provenientes da dieta são absorvidos. Dentro do rim, a 1,25(OH)₂D estimula a reabsorção do cálcio (Holick et al., 2011).

Esta intervenção da vitamina D no metabolismo do cálcio e do fósforo vai ajudar na prevenção de doenças ósseas como osteoporose e raquitismo, e vai permitir uma correta mineralização dos ossos.

Nos últimos anos têm surgido novos estudos que tentam provar a relação da vitamina D com outros papéis no corpo para além do benefício ósseo, como por exemplo a modulação do sistema imunitário, na produção de péptidos antimicrobianos tal como catelicidina, na redução da inflamação, na produção de genes que codificam a tirosina hidroxilase (um precursor da dopamina e norepinefrina), na secreção de insulina nas células pancreáticas, na regulação do sistema angiotensina-renina na medida que inibe a produção de reína. Muitos genes que codificam proteínas que regulam a proliferação, diferenciação e apoptose celular são modulados em parte pela vitamina D.

4. Métodos laboratoriais para o doseamento da vitamina D

Não tem sido consensual a escolha da metodologia a usar para quantificar a vitamina D no sangue nem os valores de referência a aplicar. Ao longo das últimas décadas têm vindo a ser definidos diversos valores de referência para a vitamina D, e apesar de haver alguns consensos publicados, continua a haver controvérsia. Existe uma grande variabilidade nas metodologias existentes e de valores de referência definidos pelos laboratórios (Norma nº004/2019).

Atualmente não existe um método referência para o doseamento da vitamina D. Existe uma grande variação nos resultados obtidos por diferentes metodologias (entre 10-20%). Quando é feito um doseamento da vitamina D, dever-se-á registar qual foi a técnica utilizada, quer em âmbito da prática clínica, quer no contexto de investigação (Norma nº004/2019).

Avaliar o estado da vitamina D medindo as concentrações séricas de 25(OH)D é complicado pela considerável variabilidade dos ensaios disponíveis usados pelos

laboratórios que realizam as análises, e por isso, um resultado pode ser falsamente baixo ou falsamente alto dependendo da técnica usada e do laboratório (NIH, Vitamin D, 2022).

Atualmente existe dois tipos de técnicas para quantificar os valores séricos de vitamina D: os imunoensaios e os ensaios cromatográficos que incluem a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC) e Espectrometria de Massa (LC-MS/MS) (Sempos e Binkley, 2020).

Apesar de os ensaios cromatográficos serem considerados os métodos de referência, são os imunoensaios quimioluminescentes que são utilizados na prática laboratorial para o doseamento sérico da 25(OH)D. No entanto, esta técnica não permite determinar separadamente a vitamina D3 e a vitamina D2. Quando fazemos o doseamento da vitamina D com esta técnica aquilo que obtemos é a 25 OH VIT D TOTAL (Holick et al., 2011).

Os únicos métodos capazes de diferenciar os valores séricos de vitamina D2 e vitamina D3 são os métodos cromatográficos HPLC e a LC-MS/MS. No entanto não é viável a utilização destes métodos na prática clínica, e por isso estes métodos são apenas utilizados na investigação.

A 1,25(OH)2D não deve ser utilizada para diagnosticar défice de vitamina D. Os valores deste metabolito só diminuem quando o défice de vitamina D é muito grave. A pessoa pode ter défice de vitamina D e ter níveis normais de 1,25(OH)2D. A produção deste metabolito é regulado pela PTH, cálcio e fósforo (NIH, Vitamina D, 2022).

A deficiência de vitamina D em crianças e adultos é um síndrome causado por um baixo nível sérico de 25(OH)D. Existem vários estudos que relatam que os níveis de PTH estão inversamente associados com os níveis de 25(OH)D e começam a estabilizar em adultos que tenham níveis séricos entre 30 e 40 ng/ml de 25(OH)D. (Holick et al., 2011)

Embora nos últimos anos tenha havido um crescimento nas requisições médicas para a medição dos níveis de 25(OH)D para a população em geral, segundo as últimas diretrizes publicadas pela *Endocrine Society*, só é recomendado fazer o rastreio do défice de vitamina D para os grupos de risco. A *Endocrine Society* não recomenda a triagem para a população em geral. (Holick et al., 2011)

Segundo as últimas diretrizes da *Endocrine Society* a avaliação dos níveis de vitamina D só é para recomendado para casos de (Holick et al., 2011):

- Raquitismo
- Osteomalácia
- Osteoporose
- Doença renal crónica
- Insuficiência hepática
- Síndromes de má absorção
 - Fibrose cística
 - Doença inflamatória intestinal
 - Doença de Crohn
 - Cirurgia bariátrica
 - Enterite por radiação
- Hiperparatiroidismo
- Toma de medicação
 - Anticonvulsivantes
 - Glicocorticoides
 - Para a SIDA
 - Antifúngicos
 - Colestiramina
- Crianças e adultos afro-americanos e hispânicos
- Mulheres grávidas ou que estejam a amamentar
- Idosos com histórico de quedas ou fraturas
- Crianças e adultos obesos ($\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$)
- Doenças formadoras de granulomas
 - Sarcoidose
 - Tuberculose

Em Portugal, segundo a norma da DGS publicada em 2019, o doseamento de 25(OH)D para o diagnóstico de défice de vitamina D só deve ser realizado aos grupos considerados de risco.

Segundo as recomendações da DGS, só deve ser considerada a determinação do nível sérico de 25(OH)D para pessoas com mais de 65 anos, pessoas com doenças renais crónicas ou insuficiência hepática, pessoas com alterações metabólicas no metabolismo

do cálcio e da vitamina D, pessoas com problemas de saúde ósseos, e pessoas com história clínica de déficit de vitamina D.

Os sintomas clínicos da deficiência em vitamina D não muito específicos. Na maior parte dos casos os sintomas são fraqueza muscular, cansaço, falta de equilíbrio, quedas, fraturas, unhas quebradiças, pele seca. Só quando o déficit é muito acentuado é que começa a haver problemas cardíacos (arritmias e insuficiência cardíaca), problemas neurológicos (tetania e convulsões) e alterações na formação dos ossos (raquitismo nas crianças e osteomalacia e osteoporose nos adultos) (Marcinowska-Suchowierska et al., 2018).

A *Endocrine Society* não recomenda a medição de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ para este fim e recomenda apenas a sua medição para monitorizar certas condições, como doenças adquiridas e hereditárias do metabolismo da vitamina D e do fósforo (Holick et al., 2011).

Os níveis séricos de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ não refletem as reservas de vitamina D, e a medição de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ não é útil para monitorizar o estado de vitamina D nos pacientes. É frequente encontrarmos níveis séricos normais ou mesmo elevados de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ em pacientes com déficit de vitamina D, devido ao hiperparatireoidismo secundário. Assim, a medição de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ não reflete o estado da vitamina D. A medição de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ é útil em distúrbios adquiridos e hereditários no metabolismo de $25(\text{OH})\text{D}$ e fosfato, doenças oncogénicas osteomalacia, raquitismo por deficiência de pseudovitamina D, raquitismo resistente à vitamina D, bem como distúrbios crónicos formadores de granulomas, como sarcoidose e alguns linfomas. (Holick et al., 2011)

5. Valores de referência sugeridos para a vitamina D

Ao longo das últimas duas décadas, os valores de referência da vitamina D têm vindo a sofrer algumas alterações.

Em 1998, “deficiência” era definida com valores inferiores a 10 ng/ml, mas nesse mesmo ano redefiniram “deficiência” para valores de $25(\text{OH})\text{D}$ inferiores a 20 ng/ml (Holick et al., 2011).

Em 2011, o “Institute of Medicine IOM – USA” definiu que para pessoas com mais de 18 anos havia “deficiência” de vitamina D quando os valores séricos de $25(\text{OH})\text{D}$

eram < 20 ng/ml. Nesse mesmo ano a *Endocrine Society* publicou as suas diretrizes onde distinguiu “Suficiência” com valores de 25(OH)D > 30 ng/mL, “Insuficiência”, entre 21-29 ng/mL, e “Deficiência” com valores abaixo de 20 ng/ml (Holick et al., 2011).

Embora não seja aceite por todas as organizações de saúde, hoje considera-se valores de 25(OH)D superiores a 30 ng/ml são suficientes para o correto funcionamento do metabolismo ósseo (Norma nº004/2019).

Dentro desta dificuldade de consensos, em 2016, foi proposto que para as crianças os valores para diagnosticar o déficit de vitamina D fossem mais baixos. Definiu-se então “suficiência” com valores superiores a 20 ng/mL, “insuficiência” com valores entre 12 e 20 ng/mL e “deficiência” com valores inferiores a 12 ng/ml (NIH, Vitamina D, 2022)

Em Portugal, a DGS definiu a insuficiência de vitamina D com valores de concentração plasmática de 25(OH)D entre 12-20 ng/ml em idade pediátrica e entre 20-30 ng/ml no adulto. A deficiência por sua vez é definida com uma concentração plasmática de 25(OH)D inferior a 12 ng/ml em idade pediátrica e inferior a 20 ng/ml no adulto (Norma nº004/2019).

Com base em alguns estudos existentes em que avaliam os benefícios da vitamina D na absorção intestinal de cálcio e dos níveis de PTH, a *Endocrine Society* sugere que a deficiência de vitamina D seja definida com níveis séricos de 25(OH)D abaixo de 20 ng/ml, insuficiência como 25(OH)D de 21-29 ng/ml e suficiência com 25(OH)D de 30-100 ng/ml. (Holick et al., 2011).

II. Déficit de vitamina D

1. Definição e Epidemiologia

Segundo os dados e estatísticas existentes, o déficit de vitamina D afeta a grande maioria dos idosos e atinge cerca de 30 a 50% da população geral. As principais razões apontadas são:

- Exposição solar: com o passar dos anos mudou-se os hábitos das pessoas. Hoje em dia existe cada vez menos trabalho ao ar livre, as crianças passam muito mais tempo dentro de casa ou na escola, e os idosos são mais institucionalizados;
- Uso de protetores solares: cada vez mais as pessoas preocupam-se em proteger a pele quando expostas ao sol devido aos riscos associados, e por isso há um maior uso dos protetores solares. Um protetor solar com um fator de proteção de 10, 20 e 30 reduzem, respetivamente, em média 90%, 95% e 98% a radiação UVB
- Alterações da absorção e no metabolismo da vitamina D: sendo a vitamina D metabolizada no fígado e no rim, situações de insuficiência hepática e renal vai afetar o metabolismo da vitamina D. Existem também medicamentos que interferem com o metabolismo da vitamina D. E por outro lado a obesidade é também um fator de risco tendo em conta que a vitamina D é armazenada no tecido adiposo
- População mais envelhecida: a capacidade de produção cutânea de um idoso é menor
- Dietas alimentares: a dieta vegetariana e vegana são um dos fatores de risco para o déficit de vitamina D

Em Portugal, cerca de 66% da população tem déficit de vitamina D. Num estudo realizado por Duarte et al (2020) com uma amostra de 3092 pessoas mostrou que 21,2% das pessoas tinham níveis séricos de Vitamina D < 10 ng/ml e 45,5% tinham valores entre os 10 ng/ml e os < 20 ng/ml. Neste estudo só 3,6% da amostra é que tinha níveis superiores a 30 ng/ml (Duarte et al., 2020).

2. Causas

Existem diversos motivos para o déficit de vitamina D. As causas podem estar relacionadas com fatores externos ou internos. Os fatores externos envolvem a pouca exposição solar, dietas com baixo teor de vitamina D, principalmente em pessoas que seguem uma dieta vegetariana ou vegana. O fator interno envolve problemas no metabolismo da vitamina D e na sua absorção, como por exemplo problemas renais ou hepáticos em que estes não conseguem converter 25(OH)D na forma ativa da vitamina D. (NIH, Vitamina D, 2022)

A exposição aos raios solares é a principal fonte de vitamina D e por isso esta é a principal motivo de deficiência em vitamina D. Pouca exposição aos raios solares ou uso de protetores solares afetam a quantidade de vitamina D produzida na nossa pele. Protetores solares com fator de proteção de 30 reduz a produção de vitamina D na pele em cerca de 95%. Pessoas com pele mais escura produzem menos vitamina D devido ao facto de terem maiores quantidades de melanina, e por isso requerem pelo menos uma exposição três a cinco vezes mais prolongada. A melanina, quando presente em grandes quantidade compete com o 7-dihidrocolesterol pela absorção da energia UVB limitando desta forma a produção da vitamina D (Becker et al., 2001).

Existem outros fatores, como a latitude e a estação do ano que também influenciam a produção de vitamina D na pele. É na Primavera, Verão e Outono que existe maior produção de vitamina D pele devido ao ângulo do sol que se torna mais oblíquo com o aproximar do Inverno. Nos meses de Inverno, zonas geográficas que fiquem em altitudes acima dos 37° Norte e abaixo dos 37° Sul a radiação solar é insuficiente para a produção de vitamina D (Holick et al. 2006).

Por outro lado, as fontes alimentares são muito pobres em vitamina D. A quantidade de vitamina D existente nos alimentos é muito pouca e insuficiente para manter os níveis normais de 25(OH)D.

A obesidade não afeta a capacidade de a pele sintetizar vitamina D. No entanto pessoas obesas podem precisar de níveis mais elevados de vitamina D para manter os níveis normais, devido a uma maior quantidade de gordura subcutânea que “cativam” a vitamina D e alteram a sua libertação na circulação. Pessoas submetidas a bypass gástrico

ao longo do tempo podem vir a desenvolver deficiência de vitamina D, uma vez que neste procedimento parte do intestino delgado superior, onde a vitamina D é absorvida, é retirado (Nair et al., 2012).

Pacientes com uma das síndromes de má absorção de gordura e pacientes bariátricos geralmente não conseguem absorver a vitamina D lipossúvel e os pacientes com síndrome nefrótica perdem a 25(OH)D ligada à proteína de ligação na urina. Pacientes medicados com anticonvulsivantes e medicamentos para tratar HIV estão em risco porque esses medicamentos aumentam o catabolismo de 25(OH)D e 1,25(OH)₂D. Pacientes com distúrbios crônicos formadores de granulomas, alguns linfomas e hiperparatireoidismo primário que têm metabolismo aumentado de 25(OH)D para 1,25(OH)₂D também estão em alto risco de deficiência de vitamina D (Holick et al., 2011).

Já nos bebês, os fatores de risco para déficit de vitamina D incluem amamentação sem suplementação de vitamina D, pigmentação da pele e déficit de vitamina D na mãe. No útero, o feto é totalmente dependente da mãe para a vitamina D. A 25(OH)D passa da placenta para a corrente sanguínea do feto. Como o tempo de semi-vida da 25(OH)D é de aproximadamente 2 a 3 semanas, o bebê pode permanecer com vitamina D suficiente por várias semanas após o nascimento, desde que a mãe tenha vitamina D suficiente. No entanto, a maioria das mulheres grávidas tem déficit de vitamina D (Holick et al., 2011).

Os bebês dependem da exposição solar ou da vitamina D da dieta para atender as suas necessidades desde o nascimento. O leite materno humano e o leite de vaca não suplementado têm muito pouca quantidade de vitamina D (cerca de 25 a 78 UI/L). Assim, bebês que são alimentados apenas com leite materno são propensos a desenvolver déficit de vitamina D, especialmente no inverno, quando nem eles nem as suas mães podem obter vitamina D da luz solar (Holick et al., 2011).

O leite materno tem na sua constituição vitamina D, sendo esta a fonte alimentar dos bebês. Os valores de vitamina D no leite materno está dependente dos valores séricos de vitamina D na mãe, e por é necessário o rastreio do déficit de vitamina D nas grávidas e nas mulheres a amamentar, de forma a poder corrigir o déficit com suplementação (Holick et al., 2011).

No passado, todas as crianças obtinham a maior parte da sua vitamina D da exposição solar e por isso não precisavam de tomar suplementos de vitamina D. No entanto, as crianças, de uma forma geral, passam cada vez mais tempo em casa e quando saem, geralmente usam proteção solar o que limita a sua capacidade de produzir vitamina D na pele (Holick et al., 2011).

Crianças dos 9 aos 18 anos têm um rápido crescimento que irá resultar num aumento acentuado nas suas necessidades de cálcio e fósforo para maximizar a mineralização esquelética. Durante a puberdade, o metabolismo de 25(OH)D para 1,25(OH)₂D aumenta. Por sua vez, os níveis sanguíneos aumentados de 1,25(OH)₂D aumentam a eficácia do intestino em absorver cálcio e fosforo da dieta para satisfazer a necessidade do esqueleto em crescimento por esses minerais durante a sua fase de crescimento rápido. No entanto, embora a produção de 1,25(OH)₂D seja aumentada, não há evidências científicas demonstrado até ao momento um aumento de necessidade de vitamina D nessa faixa etária, possivelmente porque as concentrações circulantes de 1,25(OH)₂D são de aproximadamente 500-1000 vezes menores que os de 25(OH)D (Holick et al., 2011).

A vitamina D é lipossolúvel, pelo que é necessária alguma gordura alimentar no intestino para a sua absorção. Indivíduos com capacidade reduzida de absorver gordura podem necessitar de suplementação. Má absorção de gordura está associada com diversas doenças do fígado, fibrose cística e doença de Crohn's (Nair et al., 2012)

Vários grupos de especialistas - incluindo a American Association of Metabolic and Bariatric Surgery, The Obesity Society e a British Obesity and Metabolic Surgery Society - desenvolveram diretrizes sobre a triagem, monitorização e reposição de vitamina D antes e após a cirurgia (NIH, Vitamina D, 2022).

Os idosos são um grupo de risco para o desenvolvimento de deficiência de vitamina D devido à idade. A pele do idoso não consegue sintetizar vitamina D tão eficientemente, e por norma uma pessoa também passa menos tempo exposto ao sol, como também a alimentação pode ser pobre em vitamina D (Nair et al., 2012).

Pessoas sedentárias, pessoas que vestem roupas muito tapadas e burcas devido a questões religiosas, e pessoas com ocupações que limita a exposição ao sol não conseguem obter níveis adequados de vitamina D (Nair et al., 2012).

A tabela a seguir apresenta de forma resumida as causas para o déficit de vitamina D.

Tabela 2 – Tabela-resumo das causas do déficit de vitamina D

Redução da exposição solar

- Indivíduos institucionalizados
- Viver em latitudes afastadas da linha do Equador
- Proteto solar
- Pouco tempo ao ar livre
- Roupas que reduzem a exposição solar

Nutrição/Absorção

- Reduzida ingestão de vitamina D
- Cirurgia gástrica
- Síndromes de má absorção
- Nutrição parenteral total
- Patologia hepática
- Crianças amamentadas com leite materno - possui pouca quantidade de vitamina D

Síntese reduzida de vitamina D

- Idosos - produção endógena pouco eficiente
- Grau de pigmentação da pele
- Patologia hepática
- Patologia renal

Biodisponibilidade

- Obesidade - a vitamina D é armazenada nos adipócitos

Necessidades aumentadas

- Gravidez

Medicação

- Anticonvulsivantes
- Rifampicina
- Corticoesteróides
- Colestiramina

3. Interação com medicamentos

O metabolismo da vitamina D pode ser influenciado por diversos tipos de medicamentos. Os corticosteroides podem reduzir a absorção de cálcio, o que resulta no comprometimento do metabolismo da vitamina D. Como a vitamina D é lipossolúvel, o Orlistat e a colestiramina podem reduzir a sua absorção e devem ser ingeridos com várias horas de intervalo. O fenobarbital e a fenitoína aumentam o metabolismo hepático da

vitamina D em compostos inativos e diminuem a absorção do cálcio, o que também prejudica o metabolismo da vitamina D (Nair et al., 2012)

Pessoas que estejam a seguir uma dieta com baixa quantidade em gordura, e que tomem o Orlistat, um medicamento para a perda de peso, pode provocar alterações na absorção de vitamina D a partir dos alimentos e suplementos, levando a níveis mais baixos de 25(OH)D (NIH, Vitamina D, 2022).

Altas ingestões de vitamina D, especialmente de suplementos, podem reduzir a eficácia da atorvastatina, lovastatina e sinvastatina, porque essas estatinas e a vitamina D podem competir pela mesma enzima metabolizadora (NIH, Vitamina D, 2022).

Os corticosteróides, como a Prednisolona, frequentemente prescritos para reduzir a inflamação, podem reduzir a absorção do cálcio e prejudicar o metabolismo da vitamina D (NIH, Vitamina D, 2022).

4. Consequências na saúde óssea

A deficiência de vitamina D tem um grande impacto no cálcio e no fósforo, o que causa uma diminuição da absorção destes, levando ao aumento dos níveis de PTH, que vai originar fraqueza óssea e uma diminuição generalizada da densidade óssea, resultando em osteopenia e osteoporose. Uma inadequada absorção de cálcio-fósforo causa um defeito da mineralização do esqueleto, que nas crianças resulta numa variedade de deformidades esqueléticas classicamente conhecidas como raquitismo (Nair et al., 2012).

O raquitismo (figura 3) é uma doença caracterizada por deformações nos ossos. Esta é uma doença que afeta as crianças. Para além de deformidades ósseas e dor, o raquitismo pode causar fraturas ósseas, convulsões, atraso no desenvolvimento físico e intelectual da criança, problemas nos dentes e cardiomiopatias (NIH, Vitamina D, 2022).

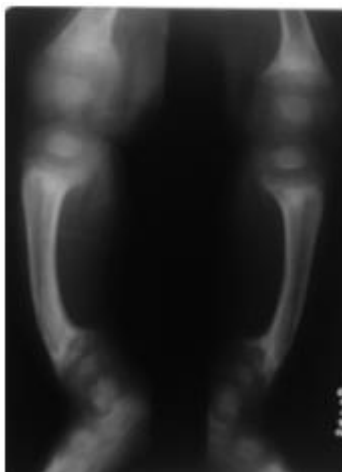


Figura 3 – Raio X dos membros inferiores de uma criança com raquitismo (retirado de Porto et al. 2005)

Nos adultos, as placas epifisárias estão fechadas e há mineral suficiente nos ossos para prevenir deformidades esqueléticas para que este defeito de mineralização, conhecido como osteomalacia, muitas vezes passe despercebido. No entanto, a osteomalacia causa uma diminuição da densidade mineral óssea (DMO) e está associada a dores isoladas ou generalizadas e dores nos ossos e músculos. (Holick et al., 2011)

A deficiência em vitamina D em adultos provoca osteopenia e osteoporose, induz osteomalacia, e aumenta o risco de quedas e fraturas (Norma nº004/2019).

Os valores baixos de vitamina D, para além da influência manifestada nas situações e patologia anteriormente referenciadas, poderão levar ao desenvolvimento de outras situações clínicas, nomeadamente, hipocalcemia e hipofosfatemia. Estas duas situações clínicas irão levar por sua vez ao hiperparatireoidismo (Holick et al., 2006).

Hiperparatireoidismo é quando é sintetizado PTH de forma excessiva. O hiperparatireoidismo vai estimular a atividade dos osteoclastos, o que irá provocar com o passar do tempo o enfraquecimento dos ossos devido à perda de cálcio (Lips et al., 2006).

Quando há uma insuficiência de vitamina D durante muito tempo pode dar-se o desenvolvimento de problemas nos ossos como osteoporose, raquitismo e osteomalácia.

O funcionamento correto dos ossos depende também do apoio dos músculos circundantes para auxiliar no equilíbrio e na oscilação postural e, assim, reduzir o risco de queda. A vitamina D também é necessária para o desenvolvimento e crescimento

normal das fibras musculares. Além disso, níveis inadequados de vitamina D podem afetar adversamente a força muscular e levar à fraqueza muscular e dor (miopatia) (NIH, Vitamina D, 2022).

5. Relação da vitamina D com outras patologias não ósseas

É conhecido e indiscutível o papel da vitamina D na regulação do metabolismo ósseo e no desenvolvimento muscular. E nos últimos anos, muitos têm sido os estudos desenvolvidos para tentar provar a relação da vitamina D com várias doenças não ósseas. Um dos motivos destes estudos é o facto de ter sido descoberto que a maioria dos tecidos e células do corpo têm recetores de vitamina D. A vitamina D tem vindo a ser associada a diversas doenças como, cancro (incluindo cancro do cólon, próstata, mama e pâncreas), doenças autoimunes, diabetes mellitus, artrite reumatoide, doença de Crohn, esclerose múltipla, doenças infecciosas e cardiovasculares, depressão, e recentemente com a infeção do vírus Sars-Cov-2 (Holick et al., 2011).

a. Cancro

Acredita-se que a vitamina D possa ter um papel na prevenção de alguns cancros devido ao facto de que as células tumorais expressam o VDR. Este recetor quando é ativado tem a capacidade aumentar a diferenciação celular e a apoptose das células tumorais e inibir a proliferação e metástases das células tumorais. Apesar dos muitos estudos que têm vindo a ser desenvolvidos ao longo dos últimos anos, ainda não existe uma conclusão definitiva sobre a associação entre a vitamina D e a prevenção ou tratamento do cancro. Mas os resultados dos estudos têm sido promissores (Nair et al., 2012).

Foi em 1980 que surgiu a primeira investigação para o papel da vitamina D no cancro por Garland, quando observou que havia uma maior prevalência de cancro no colon em altas altitudes e em áreas geográficas com pouca radiação solar. Desde daí que muitos foram os estudos epidemiológicos desenvolvidos que mostram que há uma associação inversa entre os níveis séricos de 25(OH)D e o risco de vários tipos de cancro como o cancro da mama, colorretal e próstata (McDonnell et al., 2016).

Segundo um estudo desenvolvido por McDonnell et al (2016) níveis séricos de 25(OH)D > 40 ng/ml está associado a uma redução significativa do risco de desenvolver

todos os tipos de cânceros invasivos. Neste estudo também demonstraram que mulheres com níveis séricos de 25(OH)D > 40 ng/ml têm um risco significativamente mais baixo de câncer comparativamente a mulheres com < 20 ng/ml de vitamina D (McDonnell et al., 2016).

Garland et al (2007) realizaram um estudo em que tinha como objetivo estudar a relação do câncer da mama e da vitamina D. Neste estudo, depois de aumentarem os valores séricos de 25(OH)D com suplementação e exposição solar moderada, os investigadores verificaram que as mulheres com níveis séricos de 25(OH)D normais apresentavam um risco 50% menos de desenvolver câncer da mama em comparação com mulheres com déficit de vitamina D (Garland et al., 2007)

Um outro estudo desenvolvido por Deschasaux et al (2015) que tinha como objetivo avaliar a relação entre os valores séricos de 25(OH)D com o risco de desenvolver cânceros relacionados com o uso do tabaco. Verificou-se que concentrações de 25(OH)D > 30 ng/ml estava associado um menor risco deste tipo de cânceros (Deschasaux et al., 2015)

Um estudo desenvolvido por Park et al (2015) com o objetivo de a influência da vitamina D no câncer da mama, verificaram que níveis normais de vitamina D diminui a incidência de câncer da mama (Park et al., 2015).

b. Doenças cardiovasculares

A 1,25(OH)₂D atua quando está ligada ao VDR. Este receptor encontra-se presente em várias células do nosso corpo incluindo nos cardiomiócitos (Judd et al., 2009).

O mecanismo de como a vitamina D pode proteger contra doenças cardiovasculares não é totalmente claro. Vários estudos fornecem evidências de que o efeito protetor da vitamina D no coração pode ser por meio do sistema hormonal renina-angiotensina, através da supressão da inflamação ou diretamente nas células do coração e nas paredes dos vasos sanguíneos (Judd et al., 2009).

O sistema renina-angiotensina é o sistema responsável pela homeostase da pressão arterial. Algum problema neste sistema é um fator de risco para a hipertensão e doenças cardiovasculares. Foi demonstrado que a 1,25(OH)₂D regula o sistema renina-angiotensina reduzindo a expressão da renina (Umar et al., 2018).

Por outro lado, a ação anti-inflamatória da vitamina D mostrou prevenir a progressão aterosclerose (Umar et al., 2018).

Estudos feitos em animais indicam que o calcitriol, através de um mecanismo dependente do VDR, tem a capacidade de diminuir a expressão genética da renina, uma enzima que afeta a homeostase da pressão arterial (Grant et al., 2006).

Estudos de coorte transversais mostram uma associação entre níveis séricos mais elevados de 25(OH)D e um menor risco de incidência de doenças cardiovasculares e mortalidade (NIH, Vitamina D, 2022).

Wang et al. (2008) desenvolveram um estudo prospetivo com o objetivo de verificar a existência de alguma relação das doenças cardiovasculares e da vitamina D. Verificaram que pacientes com hipertensão arterial (HTA) e com défice de vitamina D tinham um risco 2 vezes superior de ter algum problema no coração comparativamente com os paciente que tinham valores de vitamina D mais altos.

Apesar haver diversos estudos que correlacionam a vitamina D com as doenças cardiovasculares, e de muitos deles apresentar resultados positivos, ainda não está comprovado o benefício da vitamina D nas doenças cardiovasculares. Existem várias interferências nestes estudos que podem comprometer os resultados, como por exemplo o facto de que as doenças cardiovasculares por si só reduzem a atividade física e consequentemente a exposição solar, o que levará a níveis mais baixos de vitamina D (Santos, 2011).

c. Diabetes mellitus

A diabetes tipo 1 é uma doença crónica autoimune caraterizada pela destruição das células β pancreáticas, resultando numa perda lenta e progressiva da secreção de insulina (Virtanen et al., 2003)

Pensa-se que a vitamina D possa estar envolvida na prevenção da diabetes na medida em que a vitamina D quando está ligada ao seu recetor vai estimular a secreção de insulina nas células β pancreáticas (NIH, Vitamina D, 2022).

No estudo realizado por Wang et al (2016) onde utilizaram um rato de laboratório modelo, demonstraram que a vitamina D reduziu a incidência de Diabetes Mellitus tipo 1

aumentando a libertação de insulina e protegeu as células β pancreáticas da apoptose (Wang et al., 2016).

Pereira et al., (2008) realizaram um estudo com um grupo de pacientes que foram seguidos durante 10 anos. Ao final deste tempo, verificou-se uma associação inversa entre os níveis de 25(OH)D e o desenvolvimento insulinoresistência (Pereira et al., 2008).

d. Depressão

A depressão é considerado hoje um dos grandes problemas de saúde mental, sendo que em 2015 havia mais de 300 milhões de pessoas afetadas em todo o mundo e é um importante fator de risco para doenças cardiovasculares (Porto et al., 2019)

Com a descoberta de VDR em partes do cérebro começou-se a estudar a possível relação entre a vitamina D e a depressão. Alguns estudos recentes dizem que o déficit de vitamina D pode estar associada a um aumento do risco de desenvolver depressão (Porto et al., 2019).

Pensa-se que a vitamina D esteja envolvida em vários processos cerebrais, e os VDR foram encontrados em áreas do cérebro que se acredita estarem envolvidas na fisiopatologia da depressão (NIH, Vitamina D, 2022).

Descobriu-se que a vitamina D aumenta a expressão de genes que codificam a tirosina hidroxilase que é um precursor da dopamina e norepinefrina (Porto et al., 2019).

Segundo um estudo desenvolvido por Shaffer et al., (2014) a suplementação de vitamina D teve um efeito positivo em pessoas com depressão.

e. Doenças autoimunes e infecciosas

A vitamina D é conhecida como uma hormona imunomoduladora. É através da 1,25(OH)₂D que a vitamina D tem influência no sistema imunitário inato e adaptativo (Charoenngam et al., 2020).

Estudos sobre a ligação da vitamina D e o seu papel no sistema imunitário já estão a ser desenvolvidos há muito tempo. Começou-se por pensar que a vitamina D tinha um importante papel no sistema imunitário quando nos anos 1800 o óleo de fígado de bacalhau rico em vitamina D₃ e a exposição solar eram usados como tratamento para a tuberculose. Mais tarde descobriu-se que na presença de infeção, os macrófagos e os monócitos ativados, expostos a citocinas inflamatórias como interferão- γ (IFN- γ),

começam a expressar CYP27B1 que converte 25(OH)D em 1,25(OH)₂D. De seguida, 1,25(OH)₂D estimula a produção de catelicidina LL-37 (Charoenngam et al., 2020).

A descoberta do VDR como também das enzimas envolvidas na síntese da vitamina D, nas células do sistema imunitário como as células dendríticas, macrófagos, linfócitos B e em linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ levantou questões sobre o potencial papel da vitamina D no sistema imunitário, principalmente na prevenção de doenças autoimunes (Mathieu et al., 2005).

CYP27B1, o gene responsável pela enzima 25-OHase (enzima que faz a metabolização de 25(OH)D para 1,25(OH)₂D), para além ser expresso nos rins, também é expresso em macrófagos ativados (Charoenngam et al., 2020).

Estudos realizados em animais têm vindo a demonstrar que a administração de vitamina D ajuda na prevenção e progressão de algumas doenças do sistema imunitário (Charoenngam et al., 2020).

A vitamina D tem um papel no sistema imunitário através do seu papel na síntese de peptídeos antimicrobianos e nas células apresentadoras de antígenos (Umar et al., 2018).

Os peptídeos antimicrobianos, como a catelicidina e a defensina, promovem a imunidade inata e induzem a destruição de agentes infecciosos atuam contra bactérias, vírus e fungos. Acredita-se que estes peptídeos são induzidos pela vitamina D nas células do sistema imunitário (Umar et al., 2018).

Num estudo desenvolvido por Wang et al (2015) demonstrou que o tratamento com 1,25(OH)₂D leva a indução de catelicidina em neutrófilos, monócitos, e em outras células do organismo (Wang et al., 2015).

A importância da vitamina D no sistema imunitário está também muito relacionada com a sua ligação com a célula dendrítica. Esta célula é a célula apresentadora de antígenos mais importante no sistema imunitário. A 1,25(OH)₂D tem a capacidade de inibir a maturação e diferenciação da célula dendrítica. Para além disto, a 1,25(OH)₂D inibe a produção de Interleucina-12 (IL-12), uma citocina libertada pelas células dendríticas muito importante para o desenvolvimento das células T helper (Th1), e aumenta a produção de IL-10 (Adorini et al., 2008). Tudo isto vai levar a uma diminuição da resposta das células Th1 (Umar et al., 2018).

1,25(OH)₂D tem também a capacidade de suprimir a expressão dos recetores toll-like (TLR) nos monócitos e inibir a produção algumas citocina inflamatórias como IL-2, IL-6 e IL-17 (Charoenngam et al., 2020).

Existem estudos que apontam que a 1,25(OH)₂D, para além da sua função anteriormente mencionada, diminui também a produção de IL-17, favorecendo o desvio para a via Th2, diminuindo a probabilidade de processos inflamatórios e desenvolvimento de doenças autoimunes (Nogueira et al., 2021).

Em relação a resposta imunitária adaptativa, a 1,25(OH)₂D consegue inibir a proliferação e promove a apoptose dos linfócitos B ativados. Por outro lado, já foi observado que consegue inibir a formação de linfócitos B de memória (Umar et al., 2018).

f. Esclerose Múltipla

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença autoimune, crônica e degenerativa do sistema nervoso central que provoca inflamações em regiões cerebrais e da medula espinhal. Esta doença é caracterizada pela destruição da bainha de mielina que é responsável pela velocidade de propagação do impulso elétrico (Nogueira et al., 2021). Os sintomas clínicos desta doença são perda de visão, diplopia, fraqueza, ataxia, perda sensorial, dificuldades em andar, rigidez muscular, entre outros (NIH, Vitamina D, 2022).

Esta doença pode ser causada por diversos fatores, sendo que a componente imunológica mediada pela vitamina D pode ser uma das causas. A vitamina D tem um papel no processo anti-inflamatório na medida que reduz os níveis de citocinas inflamatórias (Nogueira et al., 2021)

A distribuição geográfica da EM não é igual em todo o mundo. Segundo os estudos epidemiológicos a prevalência da doença é maior à medida que se vai afastando da linha do Equador. Este foi um dos primeiros pontos de partida para os estudos desenvolvidos com a vitamina D e a EM, porque à medida que nos afastamos da linha do Equador também há menor exposição a radiação UVB (NIH, Vitamina D, 2022).

Segundo o estudo realizado por Munger et al. (2006), em que tinha como objetivo avaliar a associação da vitamina D com o risco de desenvolver EM, verificou-se que o risco de desenvolver EM era 51% mais baixo em pessoas que tinham níveis de 25(OH)D

> 40 ng/ml em comparação com pessoas que tinham níveis de 25(OH)D < 30 ng/ml (Munger et al., 2006)

Um estudo realizado por Kragt et al (2009) que tinha o mesmo objetivo que o estudo anterior, verificou-se que havia uma associação inversa entre os níveis de 25(OH)D e probabilidade de desenvolver EM. À medida que os níveis de 25(OH)D aumentavam houve uma redução na probabilidade de desenvolver EM (Kragt et al., 2009)

Apesar de haver estudos que mostram evidências em como a vitamina D pode ajudar no tratamento ou prevenção da EM, existem outros estudos que não encontram evidências científicas.

Segundo o artigo de Gomes et al. (2013) não existe evidência suficiente que comprove a eficácia da vitamina D no tratamento da EM.

Brum (2014) também não encontrou nenhuma evidência em como a suplementação de vitamina D ajude no tratamento da EM. Segundo este estudo não houve nenhuma diferença significativa no quadro clínico da doença.

g. SARS-COV-2

Num estudo de caso controle retrospectivo mediram os níveis de vitamina D em pacientes hospitalizados com COVID-19 para analisar a influência da vitamina D na gravidade da doença. Este estudo envolveu 216 pacientes hospitalizados com SARS-COV-2 e um grupo controle de 197 pacientes também hospitalizados mas sem infecção. Nos pacientes com COVID-19 determinou-se que a média dos valores de vitamina D foi de $13,8 \pm 7,2$ ng/ml e no grupo controle foi de $20,9 \pm 7,4$ ng/ml. O déficit de vitamina D foi encontrado em 82,2% dos casos com COVID-19 e 47,2% no grupo controle. Foi também analisado que os níveis de 25(OH)D está inversamente correlacionado com os níveis de ferritina e D-dímeros. Para além disso os pacientes com COVID-19 e déficit de vitamina D tinham uma grande prevalência de hipertensão e doenças cardiovasculares. No entanto não foi encontrado nenhuma ligação entre os níveis de vitamina D e a severidade da doença provocada pelo SARS-COV-2 (Hernández et al., 2021).

Algumas linhas que este estudo apresenta e que suportam a ligação do déficit de vitamina D com o vírus SARS-COV-2 são:

1. A deficiência de vitamina D é recorrente em todo o mundo. Espanha que tem níveis mais elevados de déficit de vitamina D foi dos países com mais casos de infecções com o SARS-COV-2.
2. Vitamina D é uma hormona esteroide envolvida na modulação da resposta inata e adquirida do sistema imunitário, e também na produção de péptidos antimicrobianos tal como catelicidina e B-defensin-2 humana, como também na expressão de genes envolvidos na destruição intracelular de patógenos.
3. Níveis baixos de vitamina D são frequentemente encontrados em pessoas com mais idade e doenças crónicas como hipertensão, diabetes, cancro ou doenças cardiovasculares, que são fatores que também foram reportados como fatores de prognóstico de covid.
4. A desregulação do enzima conversor de angiotensina 2 pelo SARS-COV-2 leva a desregulação do sistema renina-angiotensina (RAS), o que contribui para uma “tempestade de citocinas” que procede a síndrome da insuficiência respiratória aguda característico da forma severa de COVID-19. Neste sentido, a vitamina D pode inibir a produção de citocinas pró inflamatórias nos monócitos/macrófagos, e o déficit de vitamina D pode induzir a síndrome levando a produção de fatores fibróticos e mais tarde problemas nos pulmões.

A vitamina D é uma hormona com um papel pleiotrópico e há evidência para uma associação de níveis baixos de 25(OH)D e infeções humanas como o influenza, HIV e hepatite.

O papel da vitamina D nas infeções virais é uma área onde há cada vez mais interesse, a interação com o hospedeiro e fatores virais, efeitos imunomoduladores, indução de autofagia e apoptose, e até mesmo fatores genéticos e epigenéticos têm sido relatados como efeitos antivirais desta hormona (Hernández et al., 2021).

6. Déficit de vitamina D na gravidez

As grávidas fazem parte do grupo de risco para o déficit de vitamina D.

Na gravidez há grandes alterações na homeostase do cálcio materno e no metabolismo ósseo para haver um correto crescimento do feto. Devido ao desenvolvimento do feto vai

ser necessário maiores quantidades de cálcio, e por isso a absorção do cálcio durante a gravidez é aumentado. Em relação aos níveis de 1,25(OH)₂D, estes são aumentados no início da gravidez, atingem o seu máximo no terceiro trimestre e depois do parto voltam ao normal (Urrutia-Pereira et al., 2015).

Défice de vitamina D pode estar associado a um maior risco de pré-eclampsia, cesariana, parto prematuro e diabetes gestacional. Para além disso, défice de vitamina D ao longo da gestação pode provocar alterações da formação dos ossos do bebé e pode causar raquitismo congênito e osteopenia (Urrutia-Pereira et al., 2015).

Segundo um estudo realizado por Gomes et al (2021) em que compararam níveis de 25(OH)D em grávidas e a existência de problemas ao longo da gravidez, verificou-se que os níveis baixos de vitamina D está associado a um maior risco de diabetes gestacional (Gomes et al., 2021).

No entanto, num estudo realizado por Park et al. (2014), que tinha o mesmo objetivo que o estudo anterior, não foi encontrada nenhuma ligação entre os valores de vitamina D e o desenvolvimento de diabetes gestacional (Park et al., 2014).

7. Tratamento

A obtenção de níveis de vitamina D considerados benéficos para o nosso organismo através apenas da comida é insuficiente. O consumo de comidas ricas em vitamina D e exposição aos raios solares são essenciais para a manutenção dos níveis de vitamina D (Nair et al., 2012)

Nos suplementos multivitamínicos de venda livre só é permitido uma dosagem máxima de 400 UI, pelo que quando é necessário uma dose superior de vitamina D é necessária uma prescrição médica, sendo permitido dosagens de 1000 UI a 4 000 UI (25 a 100 µg) por dia. (Holick et al., 2011).

Doses superiores ao recomendado e por períodos prolongados terá um maior risco de efeitos secundários.

Tanto a vitamina D₂ como a vitamina D₃ são utilizadas nos suplementos, e ambas têm o mesmo efeito no tratamento do défice de vitamina D. No entanto, tendo em conta que a vitamina D₂ tem um tempo de semi-vida mais curto que a da vitamina D₃, a vitamina D₂ é mais rapidamente eliminada do organismo (Norma nº004/2019).

Bebês e crianças até 1 ano requerem pelo menos de 400 UI/d (IU= 25 ng) de vitamina D e crianças com mais de 1 ano requerem pelo menos 600 IU/d para maximizar o correto funcionamento da formação dos ossos. No entanto para aumentar os níveis séricos de 25(OH)D acima dos 30 ng/ml pode ser necessário pelo menos 1000 IU/d (Holick et al., 2011).

Para adultos entre os 19 e os 50 anos são necessários pelo menos 600 IU/d para maximizar a saúde óssea e a função muscular. No entanto para manter os níveis de vitamina D acima de 30 ng/ml são necessários pelo menos 1500-2000 IU/d de vitamina D. (Holick et al., 2011)

Para adultos entre os 50-70 anos e 70+ requerem pelo menos 600 a 800 IU/d respectivamente. No entanto para manter os níveis acima de 30 ng/ml são necessários pelo menos 1500-2000 IU/d. (Holick et al., 2011)

Grávidas e lactantes requerem pelo menos 600 IU/d e é necessário 1500-2000 para manter os níveis acima de 30 ng/ml. (Holick et al., 2011)

Para crianças e adultos obesos, e para crianças e adultos que tomem anticonvulsivos, glucocorticoides, antifúngicos como cetoconazol e medicamentos para HIV devem tomar 2 a 3 vezes mais de vitamina D para o seu grupo de idade para satisfazer a necessidade de vitamina D do seu corpo. (Holick et al., 2011)

Tratamento com suplementação

Segundo as últimas guidelines publicadas pela *Endocrine Society*, pessoas com déficit de vitamina D devem fazer o seguinte tratamento (Holick et al., 2011):

- 0-1 ano: Tratamento com 2000 IU/d de vitamina D2 ou D3, ou 50000 IU de vitamina D2 ou D3 1x por semana durante 6 semanas, seguindo de 400-1000 IU/d
- 1-18 anos: Tratamento com 2000 IU/d de vitamina D2 ou D3 pelo menos durante 6 semanas, ou 50000 IU de vitamina D2 1x por semana durante 6 semanas, seguindo de 400-1000 IU/d
- Adultos: 50000 de vitamina D2 ou D3 1x por semana por 8 semanas, ou 6000 IU de vitamina D2 e D3 por dia, seguido de 1500-2000 IU/d

- Pacientes obesos com síndrome de mal absorção ou a tomar medicamentos que afetem o metabolismo da vitamina D: Sugere-se uma dose mais elevada (2 a 3 vezes mais alto, pelo menos, 6000-10000 IU/d), e seguido de 3000-6000

Para pacientes com produção extra-renal de 1,25(OH)₂D sugerem o monitoramento de 25(OH)D e os níveis de cálcio séricos durante o tratamento para prevenir a hipercalcemia. Para pacientes com hiperparatiroidismo primário e défice de vitamina D sugerem o tratamento com vitamina D que seja necessário. Os níveis de cálcio sérico devem ser monitorizados (Holick et al., 2011).

É recomendado a prescrição de vitamina D para a prevenção de quedas. Mas não recomendam a prescrição de suplementação para prevenir doenças cardiovasculares ou morte, ou para melhorar a qualidade de vida (Holick et al., 2011).

Em Portugal, a prescrição de suplementação está regulamentada pela DGS na Norma nº004/2019. As recomendações da DGS são que:

- A. Em bebés saudáveis até aos 12 meses – 400 UI (10µg/dia) via oral;
- B. No tratamento de raquitismo infantil, em crianças desde 1 ano até aos 10 anos – 2000 UI (50µg), por via oral durante 3 meses
- C. Em crianças com mais de 10 anos e nos adultos com défice de vitamina D (confirmado em laboratório) - 600 UI por dia
- D. Idosos com mais de 70 anos - 800 UI por dia
- E. Em casos com mais gravidade, como por exemplo em casos de osteoporose, a dosagem pode ser 1000 a 2000 UI por dia. No entanto deve-se evitar fazer doses muito altas de vitamina D por dia e por períodos prolongados.
- F. Excecionalmente podem ser prescritas doses de 50 000 UI de vitamina D semanalmente, durante 8 semanas, seguida de 50 000 UI de vitamina D a cada 2 semanas, via oral durante um período de 6 anos com o objetivo de prevenir a recorrência
- G. Nas grávidas e mães a amamentar o recomendado é 600 a 800 UI/dia, via oral
- H. Devido aos efeitos tóxicos e a sua influência no metabolismo ósseo, a dose máxima diária recomenda é 4 000 UI por dia

Durante a suplementação os efeitos secundários, como gastrointestinais, hipercalcemia e efeitos renais, devem ser vigiados (Norma nº004/2019).

Nas crianças com história familiar de EM e em adultos com EM pode-se fazer o rastreio do défice de vitamina D no âmbito do rastreio oportunístico, devido ao papel da vitamina D em doenças imunológicas (Norma nº004/2019).

a. Fármacos disponíveis em Portugal para o tratamento do défice de vitamina D

Tabela 3 – Fármacos utilizados no tratamento do défice de vitamina D disponíveis em Portugal (retirado do site Infarmed)

<i>Nome comercial</i>	<i>Princípio ativo</i>	<i>Forma farmacêutica</i>	<i>Dosagem</i>
<i>Vigantol</i>	Colecalciferol	Solução oral	0,5 mg/ml
<i>Deltius</i>	Colecalciferol	Solução oral	25 000 UI/2,5 ml
<i>Molinar</i>	Colecalciferol	Comprimido revestido com película	22400 UI
<i>Egostar</i>	Colecalciferol	Comprimido revestido com película	22400 UI
<i>D Med Azevedos</i>	Colecalciferol	Solução oral	25000 UI/1ml
<i>Rocaltrol</i>	Calcitriol	Cápsulas moles	0,25 µg

III. Toxicidade da vitamina D

A hipervitaminose causada pela vitamina D é uma condição rara extremamente rara causada por uma dose excessiva de vitamina D. Considera-se que exista hipervitaminose de vitamina D quando os níveis séricos de 25 (OH)D são > 150 ng/ml. Para chegar a níveis tóxicos é necessário tomar doses muito altas e durante muito tempo para causar efeitos secundários (Marcinowska-Suchowierska et al., 2018).

Considera-se doses muito altas quando se fala em dosagens de 50 000 a 1 000 000 UI por dia e por vários meses ou anos (Porto et al., 2019).

Para além da dosagem incorreta de vitamina D, existem outros fatores que podem provocar níveis elevados de vitamina D. Doenças como sarcoidose, tuberculose e linfoma podem provocar a produção excessiva de 1,25(OH)2D. Outra causa para níveis aumentados de vitamina D é quando existe mutações no gene que produz a 24-hidroxilase (CYP24R) (Porto et al., 2019). A 24-hidroxilase é responsável pela transformação de 25(OH)D e 1,24(OH)2D em formas inativas (Alves et al., 2013).

O síndrome de Williams–Beuren é também responsável por provocar uma produção excessiva de 25(OH)D e 1,25(OH)2D (Marcinowska-Suchowierska et al., 2018).

Ao contrário do que se possa pensar, a hipervitaminose causada pela vitamina D não pode ser causada pelo exposições prolongadas aos raios solares ou por ingestão a partir de alimentos. O nosso organismo consegue regular a quantidade de pre-vitamina D produzida na pele através da radiação solar e fontes alimentares não têm grandes quantidades de vitamina D (Marcinowska-Suchowierska et al., 2018).

Grandes quantidades de vitamina D são tóxicas devido ao seu papel do metabolismo do cálcio. Níveis aumentados de vitamina D vai aumentar a absorção do cálcio no trato gastrointestinal o que irá resultar em hipercalcemia (níveis séricos de cálcio superiores a 11,1 mg/dl), hipercalcúria e hiperparatiroidismo, com níveis baixos ou inexistentes de PTH (Porto et al., 2019).

A hipercalcúria e a hipercalcemia são as primeiras manifestações de níveis tóxicos de vitamina D no nosso organismo (Marcinowska-Suchowierska et al., 2018).

Os sintomas de hipercalcemia são náuseas, vômitos, fraqueza muscular, perda de apetite, desidratação, poliúria, sede excessiva e cálculos renais (NIH, Vitamina D, 2022).

A hipercalcemia provocada pelos níveis tóxicos de vitamina D pode levar até 18 meses a ser tratada. Isto deve ao facto de os nossos tecidos adiposos capturarem a vitamina D (Marcinowska-Suchowierska et al., 2018).

Em casos extremos, os níveis muito aumentados de vitamina D pode causar insuficiência renal, calcificação de tecidos moles (incluindo vasos coronários e válvulas cardíacas), arritmias e até morte (NIH, Vitamina D, 2022).

CONCLUSÃO

A deficiência em vitamina D é um problema muito comum nos dias de hoje, afetando uma grande percentagem de população, no entanto é um problema fácil de diagnosticar e de tratar.

A exposição solar é a principal fonte de vitamina D tanto em crianças como em adultos, e na sua ausência é difícil, senão impossível, obter uma quantidade de vitamina D de fontes alimentares sem suplementação para satisfazer as necessidades do corpo.

Ao longo dos últimos anos a função da vitamina D no nosso organismo tem vindo a ser muito estudada. O seu papel no metabolismo do cálcio e do fósforo já é há muito tempo conhecido. Como foi visto, a vitamina D é extramente importante nas doenças ósseas e na sua prevenção, mas a descoberta VDR em várias células do nosso corpo que aparentemente não tinha nenhuma ligação com a vitamina D levou ao desenvolvimento de diversos estudos que tentam descobrir se existe alguma ligação entre a vitamina D e doenças não ósseas, como doenças cardiovasculares, diabetes, cancro, doenças infecciosas, esclerose múltipla, entre outras.

Devido ao facto de o défice de vitamina D poder estar associado com outras doenças não ósseas e devido ao conhecimento geral de que a vitamina D afeta uma grande percentagem de pessoas, cada vez mais há mais pedidos médicos para o rastreio do défice de vitamina D. No entanto, segundo algumas organizações de saúde, não é recomendado fazer o rastreio a toda população, mas sim só aos grupos considerados de risco, dentro dos quais se destacam os idosos, utentes institucionalizados, grávidas ou a amamentar e pessoas com reduzida exposição solar.

Os principais metabolitos da vitamina D são o 25(OH)D e o 1,25(OH)D, no entanto, apesar de o 1,25(OH)D ser metabolito ativo da vitamina D, é através do doseamento de 25(OH)D sérico que se avalia o défice de vitamina D, uma vez que indica a quantidade total de vitamina D adquirida quer pela exposição solar quer pela dieta.

Existem diversas técnicas para a quantificação de vitamina D no soro. Nos laboratórios clínicos o método utilizado são os imunoensaio, no entanto este método não consegue distinguir as duas formas de vitamina D (vitamina D₂ e vitamina D₃). Os métodos capazes de fazer esta distinção é o HPLC e o LC-MS/MS que são habitualmente utilizados na investigação.

Apesar de haver cada vez mais estudos acerca da vitamina D, o seu papel em patologias não ósseas ainda não está bem esclarecido. Continua a não haver consenso entre os investigadores. É necessário serem desenvolvidos mais estudos que tentem esclarecer o verdadeiro papel da vitamina D no nosso organismo.

BIBLIOGRAFIA

- Abbas, S. et al. (2008). Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of post-menopausal breast cancer—results of a large case–control study. *Carcinogenesis*, 29 (1), pp.93-99.
- Adorini, L., & Penna, G. (2008). Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nature clinical practice. Rheumatology*, 4(8), 404–412
- Alves M, Bastos M, Leitão F, Marques G, Ribeiro G, Carrilho F (2013). Vitamina D – importância da avaliação laboratorial. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*, 8 (1), pp.32-39
- Arunabh, S. et al. (2003). Body Fat Content and 25-Hydroxyvitamin D Levels in Healthy Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88 (1), pp.157-161
- Baeke, F., van Etten, E., Gysemans, C., Overbergh, L., & Mathieu, C. (2008). Vitamin D signaling in immune-mediated disorders: Evolving insights and therapeutic opportunities. *Molecular aspects of medicine*, 29(6), 376–387.
- Barral, D., Barros, A. C. & Araújo, R. P. C. D. (2007). Vitamin D: A Molecular Approach. *Pesquisa Brasileira Odontopediatria Clínica Integrada*, 7 (3), pp.309-315
- Baynes, J. W., E & Dominiczak, M. H. (2011). *Bioquímica Médica*. 3 ed., Elsevier
- Bell, N. H. (1998). Renal and Nonrenal 25-Hydroxyvitamin D-1 α -Hydroxylases and Their Clinical Significance. *Journal of Bone and Mineral Research*, 13 (3), pp.350-353.
- Brum, D.G, Comini-Frota, E.R, Vasconcelos, C.C.F, & Dias-Tosta, E. (2014). Suplementação e uso terapêutico de vitamina D nos pacientes com esclerose múltipla: Consenso do Departamento Científico de Neuroimunologia da Academia Brasileira de Neurologia. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 72, 152-6.
- Calvo, M. S., Whiting, S. J. & Barton, C. N. (2004). Vitamin D fortification in the United States and Canada: current status and data needs. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 80 (suppl 6), pp.1710S-1716S
- Charoenngam, N., & Holick, M. F. (2020). Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients*, 12(7), 2097.
- Deschasaux, M., Souberbielle, J. C., Latino-Martel, P., Sutton, A., Charnaux, N., Druesne-Pecollo, N., Galan, P., Hercberg, S., Le Clerc, S., Kesse-Guyot, E.,

- Ezzedine, K., & Touver, M. (2015). Prospective associations between vitamin D status, vitamin D-related gene polymorphisms, and risk of tobacco-related cancers. *The American journal of clinical nutrition*, 102(5), 1207–1215.
- Duarte, C., Carvalheiro, H., Rodrigues, A. M., Dias, S. S., Marques, A., Santiago, T., Canhão, H., Branco, J. C., & da Silva, J. (2020). Prevalence of vitamin D deficiency and its predictors in the Portuguese population: a nationwide population-based study. *Archives of osteoporosis*, 15(1), 36
 - Dusso, A. S., Brown, A. J. & Slatopolsky, E. (2005). Vitamin D. *American Journal of Physiology Renal Physiology*, 289 (1), pp.F8-28
 - Forouhi, N. G. et al. (2008). Baseline Serum 25-Hydroxy Vitamin D Is Predictive of Future Glycemic Status and Insulin Resistance: The Medical Research Council Ely Prospective Study 1990–2000. *Diabetes*, 57 (10), pp.2619-2625.
 - Fraser, W. D., E & Milan, A. M. (2013). Vitamin D Assays: Past and Present Debates, Difficulties, and Developments. *Calcified Tissue International*, 92 (2), pp.118-127.
 - Fraser, David (2015). Vitamin D deficiency and energy metabolism. *Endocrinology*, Volume 156, pages 1933-1935
 - Garland, C. F. et al. (2007). Vitamin D and prevention of breast cancer: Pooled analysis. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 103 (3-5), pp.708-711.
 - Gomes, F. M., Almeida, J. F., & Teles, M. J. (2013). Vitamina D–Uma Promessa na Esclerose Múltipla Vitamin D–a Multiple Sclerosis’ Promise. *Sinapse*, 9.
 - Gomes, Marina Sousa, Cambão, Maria Luís, Trocado, Vera, Pereira, Joana Araújo, Silva, Sara Passos, Mesquita, Jorge, & Pinheiro, Paula. (2021). Maternal vitamin D level in the first trimester and pregnancy outcomes: a prospective study. *Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa*, 15(1), 17-22. Epub 31 de mar• o de 2021
 - Greenspan, F.S., Gardner, D.G., (2001), *Basic & Clinical Endocrinology*. (6ª Edição). New York: Lange Medical Books
 - Hernández, J. L., Nan, D., Fernandez-Ayala, M., García-Unzueta, M., Hernández-Hernández, M. A., López-Hoyos, M., Muñoz-Cacho, P., Olmos, J. M., Gutiérrez-Cuadra, M., Ruiz-Cubillán, J. J., Crespo, J., & Martínez-Taboada, V. M. (2021).

- Vitamin D Status in Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 Infection. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 106(3), e1343–e1353
- Holick, M. F. (2004). Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 80 (suppl 6), pp.1678S-1688S.
 - Holick M. F. (2006). High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clinic proceedings*, 81(3), 353–373.
 - Holick, M. F. (2007). Vitamin D Deficiency. *New England Journal of Medicine*, 357, pp.266-281
 - Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P., Murad, M. H., Weaver, C. M., & Endocrine Society (2011). Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 96(7), 1911–1930.
 - Hsu, S., Hoofnagle, A. N., Gupta, D. K., Gutierrez, O. M., Peralta, C. A., Shea, S., Allen, N. B., Burke, G., Michos, E. D., Ix, J. H., Siscovick, D., Psaty, B. M., Watson, K. E., Kestenbaum, B., de Boer, I. H., & Robinson-Cohen, C. (2020). Race, Ancestry, and Vitamin D Metabolism: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 105(12)
 - Judd, S. E., & Tangpricha, V. (2009). Vitamin D deficiency and risk for cardiovascular disease. *The American journal of the medical sciences*, 338(1), 40–44.
 - Kimmons, J. E. et al. (2006). Associations Between Body Mass Index and the Prevalence of Low Micronutrient Levels Among US Adults. *Medscape General Medicine*, 8 (4), pp.59-59.
 - Kragt, J. et al. (2009). Higher levels of 25-hydroxyvitamin D are associated with a lower incidence of multiple sclerosis only in women. *Multiple Sclerosis*, 15 (1), pp.9-15
 - Lemos, A. et al. (2007). Avaliação do comportamento dos anticorpos anti-citrulina e do factor reumatoide IgM na artrite reumatoide. *Acta Reumatológica Portuguesa*, 32 (4), pp. 345-349.
 - Leventis, P., E & Patel, S. (2008). Clinical aspects of vitamin D in the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 47 (11), pp. 1617-1621

- Lichtenstein, Arnaldo, Ferreira-Júnior, Mario, Sales, Maria Mirtes, Aguiar, Francisco Bueno de, Fonseca, Luiz Augusto M., Sumita, Nairo M., & Duarte, Alberto J.S.. (2013). Vitamina D: ações extraósseas e uso racional. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 59(5), 495-506
- Lips P. (2006). Vitamin D physiology. *Progress in biophysics and molecular biology*, 92(1), 4–8
- Looker, A. C. et al. (2002). Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. *Bone*, 30 (5), pp. 771-777
- Lucas, Raquel, Costa, Lúcia, & Barros, Henrique. (2005). Ingestão de cálcio e vitamina D numa amostra urbana de mulheres portuguesas. *Arquivos de Medicina*, 19(1-2), 07-14
- Marcinowska-Suchowierska, E., Kupisz-Urbańska, M., Łukasziewicz, J., Płudowski, P., & Jones, G. (2018). Vitamin D Toxicity-A Clinical Perspective. *Frontiers in endocrinology*, 9, 550
- Martinelli, V. et al. (2014). Vitamin D levels and risk of multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *Multiple Sclerosis Journal*, 20 (2), pp. 147-155.
- Martins, D. et al. (2007). Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin d in the United States: Data from the third national health and nutrition examination survey. *Archives of Internal Medicine*, 167 (11), pp. 1159-1165
- Mathieu, C., & Badenhoop, K. (2005). Vitamin D and type 1 diabetes mellitus: state of the art. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 16(6), 261–266.
- McDonnell, S. L., Baggerly, C., French, C. B., Baggerly, L. L., Garland, C. F., Gorham, E. D., Lappe, J. M., & Heaney, R. P. (2016). Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations ≥ 40 ng/ml Are Associated with $>65\%$ Lower Cancer Risk: Pooled Analysis of Randomized Trial and Prospective Cohort Study. *PloS one*, 11(4), e0152441
- Munger, K. L. et al. (2006). Serum 25-hydroxyvitamin d levels and risk of multiple sclerosis. *Journal of the American Medical Association*, 296 (23), pp. 2832-2838.

- Nair, R, Maseeh, A. (2012) Vitamin D: The "sunshine" vitamin. *J Pharmacol Pharmacother.* Apr;3(2):118-26
- NIH, Vitamin D (2022), consultado a 15 de Junho de 2022, disponível em <https://ods.od.nih.gov/factsheets/vitamind-healthprofessional/>
- NIH, Vitaminas e minerais (2018), consultado em 18 de março de 2022, disponível em <https://www.nccih.nih.gov/health/vitamins-and-minerals>
- Nogueira, R. A., Marques, C. B. de S., Gomes, A. C. C., Vêras, L. M. C., Guerra, A. M., Silva, G. A. da ., Machado, A. V. de O., Barbosa, M. C. N. A., Oliveira Filho, F. H. M. de, Silva Neta, M. das G. R. da, Farias, L. B. P., Costa Neto, F. de N., Freitas, D. D. S., Paiva, A. de A., & Lima, D. B. . (2021). A vitamina D e desempenho imunológico: uma perspectiva dentro da esclerose múltipla. *Research, Society and Development*, 10(15)
- Park, S., Yoon, H. K., Ryu, H. M., Han, Y. J., Lee, S. W., Park, B. K., Park, S. Y., Yim, C. H., & Kim, S. H. (2014). Maternal vitamin D deficiency in early pregnancy is not associated with gestational diabetes mellitus development or pregnancy outcomes in Korean pregnant women in a prospective study. *Journal of nutritional science and vitaminology*, 60(4), 269–275
- Park, S. et al. (2015). Serum 25-hydroxyvitamin D deficiency and increased risk of breast cancer among Korean women: a case–control study. *Breast Cancer Research and Treatment*, 152 (1), pp. 147-154
- Pereira, F., E & Almeida, M. (2008). Vitamina D: Uma verdadeira hormona. *Nutricias*, 8, pp. 42-47
- Pittas, A. G. et al. (2010). Plasma 25-Hydroxyvitamin D Concentration and Risk of Incident Type 2 Diabetes in Women. *Diabetes Care*, 33 (9), pp. 2021-2023.
- Porto, C. M., de Paula Santana da Silva, T., & Sougey, E. B. (2019). Correction to: Contributions of Vitamin D in the management of depressive symptoms and cardiovascular risk factors: study protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Trials*, 20(1), 628.
- Prevenção e Tratamento da Deficiência de Vitamina D, Norma nº004/2019 de 14 de agosto (2019)
- Qayyum, S., Mohammad, T., Slominski, R. M., Hassan, M. I., Tuckey, R. C., Raman, C., & Slominski, A. T. (2021). Vitamin D and lumisterol novel

metabolites can inhibit SARS-CoV-2 replication machinery enzymes. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 321(2), E246–E251

- Santos, A. (2011). Papel da vitamina D no risco cardiovascular. *Revista Factores de Risco*, 23, 18-23.
- Schuch, N. J., Garcia, V. C. & Martini, L. A. (2009). Vitamina D e doenças endocrinometabólicas. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 53 (5), pp. 625-633.
- Sempos, C. T., & Binkley, N. (2020). 25-Hydroxyvitamin D assay standardisation and vitamin D guidelines paralysis. *Public health nutrition*, 23(7), 1153–1164
- Shaffer, J. A., Edmondson, D., Wasson, L. T., Falzon, L., Homma, K., Ezeokoli, N., Li, P., & Davidson, K. W. (2014). Vitamin D supplementation for depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychosomatic medicine*, 76(3), 190–196.
- Snijder, M. B. et al. (2005). Adiposity in Relation to Vitamin D Status and Parathyroid Hormone Levels: A Population-Based Study in Older Men and Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90 (7), pp. 4119-4123.
- Spiro, A., & Buttriss, J. L. (2014). Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutrition bulletin*, 39(4), 322–350.
- Umar, M., Sastry, K. S., & Chouchane, A. I. (2018). Role of Vitamin D Beyond the Skeletal Function: A Review of the Molecular and Clinical Studies. *International journal of molecular sciences*, 19(6), 1618
- Urrutia-Pereira, M., & Solé, D. (2015). Deficiência de vitamina D na gravidez e o seu impacto sobre o feto, o recém-nascido e na infância [Vitamin D deficiency in pregnancy and its impact on the fetus, the newborn and in childhood]. *Revista paulista de pediatria : orgao oficial da Sociedade de Pediatria de Sao Paulo*, 33(1), 104–113
- Virtanen, S. M., & Knip, M. (2003). Nutritional risk predictors of beta cell autoimmunity and type 1 diabetes at a young age. *The American journal of clinical nutrition*, 78(6), 1053–1067
- Wang, X., Zynat, J., Guo, Y., Osiman, R., Tuhuti, A., Zhao, H., Abdunaimu, M., Wang, H., Jin, X., & Xing, S. (2015). Low Serum Vitamin D Is Associated with

Anti-Thyroid-Globulin Antibody in Female Individuals. *International journal of endocrinology*, 2015, 285290.

- Wang, Y., He, D., Ni, C., Zhou, H., Wu, S., Xue, Z., & Zhou, Z. (2016). Vitamin D induces autophagy of pancreatic β -cells and enhances insulin secretion. *Molecular medicine reports*, 14(3), 2644–2650.
- Watson, K. E. et al. (1997). Active Serum Vitamin D Levels Are Inversely Correlated With Coronary Calcification. *Circulation*, 96 (6), pp. 1755-1760.
- Wimalawansa, S. (2012). Vitamin D in the New Millennium. *Current Osteoporosis Reports*, 10 (1), pp. 4-1516