

Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D

Recommendations of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabology (SBEM) for the diagnosis and treatment of hypovitaminosis D

Sergio Setsuo Maeda¹, Victoria Z. C. Borba², Marília Brasilio Rodrigues Camargo¹, Dalisbor Marcelo Weber Silva³, João Lindolfo Cunha Borges⁴, Francisco Bandeira⁵, Marise Lazaretti-Castro¹

RESUMO

Objetivo: Apresentar uma atualização sobre o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D baseada nas mais recentes evidências científicas. **Materiais e métodos:** O Departamento de Metabolismo Ósseo e Mineral da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) foi convidado a conceber um documento seguindo as normas do Programa Diretrizes da Associação Médica Brasileira (AMB). A busca dos dados foi realizada por meio do PubMed, Lilacs e SciELO e foi feita uma classificação das evidências em níveis de recomendação, de acordo com a força científica por tipo de estudo. **Conclusão:** Foi apresentada uma atualização científica a respeito da hipovitaminose D que servirá de base para o diagnóstico e tratamento dessa condição no Brasil. Arq Bras Endocrinol Metab. 2014;58(5):411-33

Descritores

Vitamina D; colecalciferol; PTH; osteoporose; deficiência; insuficiência; diagnóstico; tratamento

ABSTRACT

Objective: The objective is to present an update on the diagnosis and treatment of hypovitaminosis D, based on the most recent scientific evidence. **Materials and methods:** The Department of Bone and Mineral Metabolism of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabology (SBEM) was invited to generate a document following the rules of the Brazilian Medical Association (AMB) Guidelines Program. Data search was performed using PubMed, Lilacs and SciELO and the evidence was classified in recommendation levels, according to the scientific strength and study type. **Conclusion:** A scientific update regarding hypovitaminosis D was presented to serve as the basis for the diagnosis and treatment of this condition in Brazil. Arq Bras Endocrinol Metab. 2014;58(5):411-33

Keywords

Vitamin D; cholecalciferol; PTH; osteoporosis; deficiency; insufficiency; diagnosis; treatment

¹ Disciplina de Endocrinologia, Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina (Unifesp/EPM), São Paulo, SP, Brasil
² Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil
³ Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina da Univille, Joinville, SC, Brasil
⁴ Disciplina de Endocrinologia, Universidade Católica de Brasília (UCB), Brasília, DF, Brasil
⁵ Disciplina de Endocrinologia, Hospital Agamenon Magalhães, Universidade de Pernambuco (UPE), Escola de Medicina, Recife, PE, Brasil

Correspondência para:

Sergio Setsuo Maeda
 Rua Conselheiro Furtado, 847, ap. 93
 01511-001 – São Paulo, SP, Brasil
 ssetsuo@terra.com.br

Recebido em 31/Mar/2014
 Aceito em 18/Jun/2014

DOI: 10.1590/0004-2730000003388

INTRODUÇÃO

A hipovitaminose D é altamente prevalente e constitui um problema de saúde pública em todo o mundo. Estudos mostram uma elevada prevalência dessa doença em várias regiões geográficas, incluindo

o Brasil. Pode acometer mais de 90% dos indivíduos, dependendo da população estudada (1).

A vitamina D é essencial em funções relacionadas ao metabolismo ósseo, porém parece também estar relacionada na fisiopatogênese de diversas doenças. Em

crianças, a deficiência de vitamina D leva ao retardo do crescimento e ao raquitismo. Em adultos, a hipovitaminose D leva à osteomalácia, ao hiperparatiroidismo secundário e, conseqüentemente, ao aumento da reabsorção óssea, favorecendo a perda de massa óssea e o desenvolvimento de osteopenia e osteoporose. Fraqueza muscular também pode ocorrer, o que contribui para elevar ainda mais o risco de quedas e de fraturas ósseas em pacientes com baixa massa óssea (2,3).

O diagnóstico correto dessa condição e a identificação de fatores de melhora ou piora podem colaborar para a elaboração de estratégias mais eficazes para o tratamento das populações de risco, como idosos e mulheres na pós-menopausa.

Este documento representa os esforços do Departamento de Metabolismo Ósseo da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) no desenvolvimento de recomendações baseadas em evidências disponíveis na literatura científica para o diagnóstico e tratamento dessa condição. O objetivo deste documento é responder perguntas de questionamentos diários para ser um guia para o endocrinologista e o clínico dentro da realidade brasileira.

MATERIAIS E MÉTODOS

A elaboração desta diretriz foi incentivada pela SBEM dentro do seu programa de Guias Práticos. O modelo seguido foi nos moldes do Programa Diretrizes da Associação Médica Brasileira (AMB) e do Conselho Federal de Medicina (CFM). Após a escolha dos participantes com reconhecida atuação e autoria de artigos na área, elaboraram-se as questões clínicas a serem respondidas.

A busca das publicações foi feita nas bases MedLine-PubMed, SciELO-Lilacs. Para classificação do grau de recomendação ou força de evidência do trabalho, utilizou-se a Classificação de Oxford (4,5), que avalia o desenho do estudo utilizado e considera a melhor evidência disponível para cada questão.

Os graus de recomendação e força de evidência foram relatados da seguinte maneira:

- A:** estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

DEFINIÇÃO E FISIOLOGIA

1. O que é a vitamina D: nutriente ou pré-hormônio?

Embora seja denominada vitamina, conceitualmente se trata de um pré-hormônio. Juntamente com o paratormônio (PTH), ambos atuam como importantes reguladores da homeostase do cálcio e do metabolismo ósseo.

A vitamina D pode ser obtida a partir de fontes alimentares, por exemplo, óleo de fígado de bacalhau e peixes gordurosos (salmão, atum, cavala), ou por meio da síntese cutânea endógena, que representa a principal fonte dessa “vitamina” para a maioria dos seres humanos (2,3,6,7) (A). A tabela 1 mostra algumas fontes alimentares de vitamina D (3).

Tabela 1. Fontes alimentares de vitamina D

Alimento	Porção	Conteúdo de vitamina D por porção
Salmão selvagem	100 g	~ 600-1.000 UI de vitamina D ₃
Salmão de criação	100 g	~ 100-250 UI de vitamina D ₃
Sardinha em conserva	100 g	~ 300 UI de vitamina D ₃
Cavala em conserva	100 g	~ 250 UI de vitamina D ₃
Atum em conserva	100 g	~ 230 UI de vitamina D ₃
Óleo de fígado de bacalhau	5 mL	~ 400-1.000 UI de vitamina D ₃
Gema de ovo	1 unidade	~ 20 UI de vitamina D ₃
Cogumelos frescos	100 g	~ 100 UI de vitamina D ₂
Cogumelos secos ao sol	100 g	~ 1.600 UI de vitamina D ₂

Adaptada da referência 3.

A vitamina D pode ser encontrada sob as formas de ergocalciferol ou vitamina D₂ e de colecalciferol ou vitamina D₃ (8). A vitamina D₂ pode ser obtida a partir de leveduras e plantas, sendo produzida para uso comercial, por meio da irradiação do ergosterol presente em cogumelos (8) (D).

Na pele, o precursor é o 7-de-hidrocolesterol (7-DHC) (8,9). Durante a exposição solar, os fótons UVB (ultravioleta B, 290-315 nm) penetram na epiderme e produzem uma fragmentação fotoquímica para originar o pré-colecalciferol. Segue-se uma isomerização dependente da temperatura, que converte esse intermediário em vitamina D (ou colecalciferol) (Figura 1).

O colecalciferol é transportado para o fígado pela DBP (proteína ligadora da vitamina D). No fígado ocorre uma hidroxilação do carbono 25 (CYP27B1) com a formação de 25 hidroxivitamina D (25(OH)D), por um processo que não é estritamente regulado, já que ocorre sem controle, e que depende da combinação de suprimentos cutâneos e dietéticos da vitamina D (8).

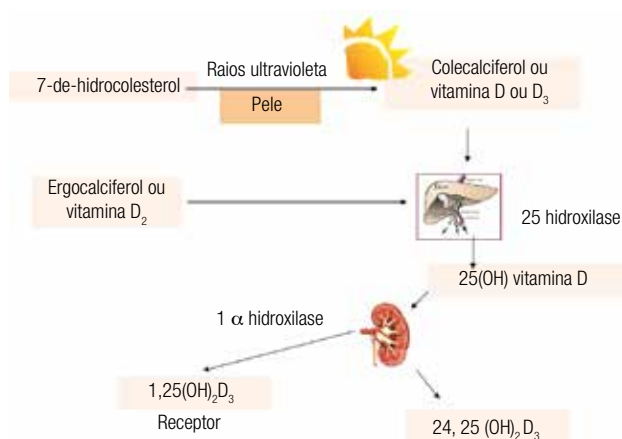


Figura 1. Fotobiossíntese de vitamina D.

Depois da etapa hepática, a 25(OH)D é transportada para os rins pela DBP, onde ocorre a conversão em calcitriol ou 1,25 diidroxivitamin D [1,25(OH)₂D] (Figura 1). Este é o metabólito mais ativo e é responsável por estimular a absorção de cálcio e fosfato pelo intestino. A hidroxilação no rim é estimulada pelo PTH e suprimida pelo fósforo e pelo FGF-23. A produção de calcitriol é controlada estreitamente por retroregulação, de modo a influenciar sua própria síntese pela diminuição da atividade da 1 α -hidroxilase. Ainda é responsável por acelerar sua inativação pela conversão da 25(OH)D em 24,25(OH)₂D. Esse mecanismo reflete uma ação direta da 1,25(OH)₂D nos rins, porém ainda há uma ação inibitória sobre a produção de PTH nas paratiroides (8,9). A 1 α -hidroxilase também pode ser encontrada em outras células e tecidos, tais como pele, próstata, mama, intestino, pulmão, célula β pancreática, monócito e células da paratiroide. A 1,25(OH)₂D também pode ser sintetizada localmente por essas células e tecidos (8,9) (D).

O receptor da vitamina D (VDR) pertence à superfamília dos receptores nucleares dos fatores reguladores da transcrição dos hormônios esteroides, ácido retinoico, hormônio tireoideano e vitamina D. Após a ligação da 1,25(OH)₂D com o VDR, este interage com o receptor do ácido retinoico, formando um complexo heterodimérico (RXR-VDR) que, por sua vez, se liga a sequências específicas do DNA, conhecidas como elemento responsivo à vitamina D (VDRE) (10,11). Os principais órgãos-alvo para a 1,25(OH)₂D são o intestino, o osso, as glândulas paratiroides e o rim. Entretanto, a presença de seus receptores foi demonstrada em vários outros tecidos (10,11) (D).

Recomendação SBEM: as fontes de vitamina D alimentares são escassas e os seres humanos dependem principalmente da produção cutânea catalisada pelos raios UVB solares (Evidência A).

2. Quais são seus efeitos sobre o metabolismo ósseo?

Recomendação SBEM: a vitamina D ativa modula a síntese de PTH, aumenta a absorção de cálcio pelo intestino e está relacionada a melhor massa óssea e função muscular (Evidência A).

As ações mais conhecidas e estudadas da vitamina D estão relacionadas ao metabolismo ósseo, onde seu papel é crucial. Ela participa da absorção intestinal do cálcio, função muscular, modulação da secreção de PTH e função das células ósseas.

As células da paratiroide expressam a enzima 1 α -hidroxilase e podem sintetizar a forma ativa, a 1,25(OH)₂D intracelularmente, a partir do *pool* sérico de 25(OH)D (12) (B). Em situações de hipovitaminose D, a menor síntese intracelular leva a hiperparatiroidismo secundário que está associado a um aumento da reabsorção óssea (2,13-16) (B), apesar de os valores circulantes de 1,25(OH)₂D estarem geralmente normais. Existe correlação inversa entre PTH e 25(OH)D, descrita em crianças (17) e idosos (2). Diversos valores de corte da 25(OH)D para normalização do PTH foram publicados, e a maioria se concentra entre 28 e 40 ng/mL (70 a 100 nmol/L) (2,18-23) (C). Outras causas de hiperparatiroidismo secundário também devem ser investigadas, como a insuficiência renal crônica (*clearance* de creatinina abaixo de 60 ml/min), doença de Paget, síndrome da fome óssea e as síndromes de má-absorção de cálcio e vitamina D (24).

A absorção de cálcio pelo intestino é dependente da ação da vitamina D ativa no duodeno, por meio de um processo saturável transcelular, cujo estímulo leva à síntese de proteínas como a calbindina-D_{9k} (CaBP-9k) e o canal apical epitelial TRPV6 (13,14) (D). Entretanto, há evidências de que o transporte não saturável que ocorre com parte da absorção de cálcio no íleo humano também tem influência da vitamina D (25). No estudo de Heaney e cols., indivíduos com 25(OH)D de 35 ng/mL tiveram uma absorção maior que aqueles com 25 ng/mL (26) (B). Recentemente, observou-se incremento da absorção de cálcio com o aumento da dose

de vitamina D₃ ou concentração sérica de 25(OH)D, porém não há evidência de qual seria o valor mínimo de 25(OH)D que garantiria a absorção do cálcio pelo intestino no intervalo entre 16 a 52 ng/mL avaliado pelo estudo (27).

Estudos populacionais correlacionaram positivamente a concentração de vitamina D com a massa óssea, principalmente a do quadril, porém com diferentes limiares da concentração de 25(OH)D que variaram entre 12 a 36 ng/mL (30-90 nmol/L) (28-30) (C).

O tecido muscular expressa receptores de vitamina D (13) e, clinicamente, observa-se quadro de fraqueza muscular e miopatia em pacientes com deficiência grave de vitamina D. Dhesi e cols. observaram que o número de quedas é maior em idosos com deficiência de vitamina D (31) (C). A administração de 800 UI de colecalciferol por 12 semanas conseguiu diminuir o número de quedas em 49% dos idosos (32) (B). O uso de colecalciferol está associado à prevenção de quedas em idosos com hipovitaminose D, mas não em idosos com valores séricos suficientes (33) (B).

Em uma meta-análise dos principais estudos de intervenção para osteoporose, Bischoff-Ferrari e cols. apontaram novamente valores de concentração sérica de 25(OH)D acima de 30 ng/mL (75 nmol/L) como os mais benéficos para a saúde em geral (A). A saúde óssea, aqui representada por uma melhor densidade mineral óssea (DMO) e redução do risco de quedas e fraturas osteoporóticas, de fêmur e não vertebrais, parece ser beneficiada por concentrações séricas de 25(OH)D a partir de 30 ng/mL (75 nmol/L), sugerindo-se concentrações próximas de 36 ng/mL (90 nmol/L) como as mais vantajosas (34-36). Os mesmos valores de 25(OH)D parecem beneficiar a força muscular de membros inferiores, que foi avaliada pelo teste da caminhada, ou seja, o indivíduo é avaliado quanto ao tempo que necessita para caminhar uma distância equivalente a 8 passos. Indivíduos com concentrações de 25(OH)D entre 36 e 40 ng/mL (90 e 100 nmol/L) parecem desempenhar o teste de forma mais veloz. As evidências sugerem também que valores mais elevados de 25(OH)D se associam com um menor risco de câncer colorretal e de doença periodontal (36) (A).

Em relação ao tecido ósseo, evidências sugerem que a 1,25(OH)₂D estimule a mineralização por um processo indireto que ocorre com o aumento da absorção intestinal dos minerais, que serão incorporados na matriz óssea. O calcitriol em concentrações fisiológicas promove a mobilização do cálcio para o osso, ao passo

que a administração de grandes doses gera remodelação óssea excessiva. Os osteoblastos possuem receptor para 1,25(OH)₂D. Esse hormônio modula a expressão gênica de fosfatase alcalina e osteocalcina. Portanto, no processo de remodelação óssea, a 1,25(OH)₂D é essencial tanto para a formação quanto para a reabsorção óssea (37).

Priemel e cols. avaliaram 675 biópsias ósseas e correlacionaram os achados de histomorfometria com a concentração sérica de 25(OH)D. A presença de defeitos da mineralização óssea somente foi encontrada em indivíduos com concentração sérica abaixo de 30 ng/mL (75 nmol/L) (38) (B).

O papel da vitamina D em desfechos não ósseos, tais como mortalidade, risco cardiovascular, câncer, doenças autoimunes, ainda é motivo de controvérsia (39,40).

DIAGNÓSTICO

3. Como definir hipovitaminose D?

Recomendação SBEM: a determinação do metabólito 25 hidroxivitamina D (25(OH)D) deve ser utilizada para a avaliação do *status* de vitamina D de um indivíduo (Evidência A).

Há o consenso de que a 25(OH)D (calcidiol) é o metabólito mais abundante e o melhor indicador para a avaliação do *status* de vitamina D (A), classificando-se os indivíduos como: deficientes, insuficientes ou suficientes em vitamina D (3,6,41,42). Em contrapartida, não há um consenso quanto ao valor de corte para a definição de “suficiência em vitamina D” (6,43,44).

Os valores discutidos na literatura médica, baseados em estudos populacionais com ênfase na homeostase do cálcio e na saúde óssea, variam de 20 a 32 ng/mL (50 a 80 nmol/L) (26,43-47). Vários especialistas concordam que, para correção do hiperparatireoidismo secundário, redução do risco de quedas e fraturas e a máxima absorção de cálcio, o melhor ponto de corte de 25(OH)D é de 30 ng/mL (75 nmol/L) (6,41,46). Dessa maneira, concentrações séricas abaixo de 20 ng/mL (50 nmol/L) são classificadas como deficiência, entre 20 e 29 ng/mL (50 e 74 nmol/L) como insuficiência e entre 30 e 100 ng/mL (75 e 250 nmol/L) como suficiência. Portanto, concentrações séricas de 25(OH)D abaixo de 30 ng/mL (75 nmol/L) são consideradas

por muitos como hipovitaminose D (3,41-43,48,49). Esses valores foram reconhecidos pela diretriz da *Endocrine Society* (41), porém diferem daqueles aceitos (20 ng/mL) pelo *Institute of Medicine* (IOM) (50) (B). Na população geral, não há evidência de benefício na mensuração da 25(OH)D devido ao alto custo, porém, segundo a *Endocrine Society*, para alcançar a melhor saúde óssea, é recomendável a suplementação de crianças até 1 ano com pelo menos 400 UI/dia; entre 1 e 70 anos, pelo menos 600 UI/dia, enquanto, acima dos 70 anos, 800 UI/dia (41).

Recomendação SBEM: concentrações de 25(OH)D acima de 30 ng/mL são desejáveis e devem ser as metas para populações de maior risco, pois, acima dessas concentrações, os benefícios da vitamina D são mais evidentes, especialmente no que se refere a doenças osteometabólicas e redução de quedas (Evidência B).

4. Quais as implicações metodológicas para as determinações plasmáticas da 25(OH)D?

Recomendação SBEM: os métodos baseados em cromatografia são considerados padrão-ouro para a avaliação laboratorial da 25(OH)D, porém métodos imunométricos automatizados podem ser utilizados na prática clínica, considerando-se a boa correlação com o método de excelência, além da praticidade e menor custo. Porém, o clínico deve estar ciente das possíveis falhas ocasionadas pelos diversos interferentes do método, podendo levar a erros de classificação diagnóstica (Evidência B).

A concentração sérica de 25(OH)D circulante é o melhor método para se avaliar a vitamina D. Apesar disso, existem controvérsias em relação ao melhor método para a avaliação da 25(OH)D. Alguns fatores devem ser considerados quando se avaliam os níveis dessa vitamina, como a falta de um controle regulatório fisiológico preciso (*feedback*), a variabilidade dos métodos e padrões, a inclusão de metabólitos contaminantes na análise, entre outros. O radioimunoensaio (RIA) utilizado no passado subestimava os níveis de 25(OH)D quando os níveis dominantes eram de 25(OH)D₂, substituído por imunoenaios automatizados quimioluminescentes que tendem a ter resultados mais elevados, ou ensaios imunoenzimáticos que medem a 25(OH)D total, combinação da vitamina D₂ (25(OH)D₂) e vitamina D₃ (25(OH)D₃) (51) (B).

Os métodos que não empregam detecção imunológica direta são a cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) acoplada à espectrometria de massa (LC-MS), que podem distinguir níveis individuais de 25(OH)D₂ e 25(OH)D₃ e são considerados o padrão-ouro de avaliação, utilizados como referência (52) (B). Tanto a 1,25(OH)₂D como a 25(OH)D circulam predominantemente ligadas a proteínas e podem ser mensuradas. Entretanto, para avaliar o *status* de vitamina D, utiliza-se a medida do nível sérico total da 25(OH)D, incluindo ambas as formas D₃ e D₂. Seus resultados podem ser expressos em nanograma por mililitro (ng/mL) ou nanomol por litro (nmol/L). Basta multiplicar o valor expresso em ng/mL por 2,5 para obter o correspondente em nmol/L. Os métodos automatizados permitem o uso em rotinas clínicas, são rápidos e apresentam níveis de 25(OH)D₂ e 25(OH)D₃ em conjunto, enquanto métodos de LC-MS podem distinguir entre 25(OH)D₂ e 25(OH)D₃, sendo úteis, portanto, na avaliação da efetividade da suplementação de D₂ *versus* D₃ endógena. Esses métodos cromatográficos, embora mais precisos, são mais trabalhosos e mais caros (53) (B).

Recomendação SBEM: para conversão da concentração de 25(OH)D de ng/mL para nmol/L, basta multiplicar pelo fator 2,5.

A acurácia das medidas varia amplamente entre os laboratórios e entre os diferentes ensaios e, mesmo com amostras idênticas, essa variação pode atingir até 17 ng/mL (53). O imunoensaio requer o desenvolvimento de anticorpos seletivos para 25(OH)D₂ e 25(OH)D₃ que preferencialmente não tenham reação cruzada com nenhum outro metabólito. Podem ocorrer, ainda, efeitos da matrix, que são componentes endógenos que modificam a ligação do anticorpo a 25(OH)D do material a ser analisado. Metabólitos com menor potencial fisiológico acabam sendo incluídos na quantificação, como o 3-epímero da 25(OH)D, que pode corresponder até a 5% da 25(OH)D total. Como apresenta peso molecular idêntico a 25(OH)D, não é separado pela LC-MS. Finalmente, a 24,25 di-hidroxivitamina D (24,25(OH)₂D), considerado um metabólito inativo, chega a corresponder a até 20% do total da 25(OH)D medida, sendo que alguns ensaios apresentam 100% de reação cruzada (51,54).

O uso de um valor de corte padrão para avaliar o *status* de vitamina D é problemático se aplicado para to-

dos os laboratórios e todos os métodos, considerando que existem ainda diferenças na extração da vitamina D de sua proteína ligadora, medida cruzada de 25(OH)D₂, 25(OH)D₃ e outros metabólitos além da falta de padronização (52,53) e, por esse motivo, foram criadas ferramentas de controle de qualidade como o DEQAS (*International Vitamin D External Quality Assessment Scheme*) na tentativa de diminuir essas variações na análise dos dados (55).

Os métodos mais utilizados atualmente são ensaios competitivos baseados em anticorpos específicos e marcadores não radioativos. Procura-se a melhoria na comparabilidade entre os resultados obtidos com diferentes metodologias. Qualquer que seja o método empregado é fundamental uma definição precisa da faixa de normalidade (56). Ressalta-se também que a variabilidade intraindivíduo pode ser de 12,1 a 40,3% (57).

As condições clínicas que interferem nos níveis séricos de 25(OH)D são altamente dependentes de fatores ambientais e do estilo de vida, particularmente da exposição aos raios UVB. Polimorfismos no gene da CYP27B1, que codifica a 1 α -hidroxilase, mostraram forte correlação com variações nas concentrações da 25(OH)D. A DBP (*Vitamin D Binding Protein*) é o principal transportador de metabólitos da vitamina D, sendo seu fenótipo preditor de concentrações séricas da 25(OH)D. Certos polimorfismos podem ser mais eficientes na ligação, ativação e metabolismo da vitamina D e então interferir em seus níveis circulantes. Polimorfismos genéticos são grandes contribuintes na heterogeneidade nas manifestações clínicas da hipovitaminose D, especialmente entre os grupos raciais (51,58) (B).

EPIDEMIOLOGIA

5. Quais são as populações de risco para a hipovitaminose D? Qual é a prevalência no Brasil?

Recomendação SBEM: não está recomendada a mensuração da 25(OH)D para a população geral. A avaliação está recomendada na suspeita de deficiência para indivíduos pertencentes a populações de risco ou naqueles para cuja situação clínica seja relevante (Evidência A).

O Departamento de Metabolismo Ósseo e Mineral da SBEM está de acordo com as diretrizes publicadas

pela *Endocrine Society*, que não recomenda a avaliação da 25OHD para a população geral considerando-se o custo dessa mensuração. Recomenda-se a avaliação laboratorial em indivíduos com risco para a hipovitaminose D ou naqueles para cuja situação clínica seja relevante. Os candidatos à mensuração seriam: pacientes com quadro de raquitismo ou osteomalácia, portadores de osteoporose, idosos com história de quedas e fraturas, obesos, grávidas e lactentes, pacientes com síndromes de má-absorção (fibrose cística, doença inflamatória intestinal, doença de Crohn, cirurgia bariátrica), insuficiência renal ou hepática, hiperparatiroidismo, medicações que interfiram no metabolismo da vitamina D (anticonvulsivantes, glicocorticoides, antifúngicos, antirretrovirais, colestiramina, orlistat), doenças granulomatosas e linfomas (41,59) (A). É útil também na avaliação da suspeita de casos de intoxicação por vitamina D.

Além disso, é importante ressaltar que toda a condição que limite a exposição solar pode potencialmente causar hipovitaminose D e podem ser acrescentados à lista indivíduos em regime de fotoproteção (60) (D) e usuários de vestimenta religiosa (véu, burca, paramentos, batina) (61-63) (C).

A hipovitaminose D é um problema de saúde mundial e o Brasil está inserido nesse cenário, apresentando também uma elevada prevalência de hipovitaminose D na população (B). A tabela 2 apresenta alguns dos principais estudos brasileiros e dois multinacionais que incluíram o Brasil, publicados na última década. De forma geral, em várias regiões do Brasil, os estudos indicam valores subótimos de vitamina D, verificando-se alta prevalência de hipovitaminose D em diversas faixas etárias. A maioria dos estudos abordou principalmente idosos e mulheres na pós-menopausa que são populações de risco para osteoporose (C). Entretanto, três estudos envolvendo adolescentes mostraram uma alta prevalência de hipovitaminose D inclusive nessa parcela da população brasileira (64-66). Os fatores que parecem favorecer a presença de concentrações séricas mais elevadas em nossa população são: idade mais jovem (64,67-69), vida na comunidade (70), prática de exercícios físicos ao ar livre (64,71), suplementação oral de vitamina D (72), estação do ano (primavera e verão) (68-73), residir em cidades litorâneas e ensolaradas (74,75) e em latitudes mais baixas (76).

Tabela 2. Prevalência de hipovitaminose D no Brasil

Autor, ano	n	População	Idade (anos) Média ± DP	Local, latitude	25(OH)D (ng/mL) Média ± DP	25(OH)D (ng/mL) Valor de corte	Prevalência (%)	Vitamina D Ingestão ou suplementação oral
Saraiva, 2005 (73)	420	Idosos, > 65 anos		São Paulo, SP 23°S				7% com suplementação oral: dose diária 125-1.000 UI
e 2007 (70)	177	Institucionalizados 125 M e 52 H	76 ± 9		14,4 ± 9,2	< 10 < 20 < 40	41 71 99	4% com suplementação
	243	Da comunidade 168 M e 75 H	79 ± 6		19,6 ± 11,2	< 10 < 20 < 40	16 42 96	10% com suplementação
Lips, 2006 (78)	151	Mulheres na pós-menopausa com osteoporose > 41 anos, em acompanhamento ambulatorial	67	Vitória, ES 20°S	32,4	< 20 < 30	15 42	Valores não mencionados
Maeda, 2007 (68)	121	Voluntários, 17-33 anos, 72 M e 49 H	24 ± 2	São Paulo, SP 23°S	31,2 ± 13,2	< 28,8 < 40	50 75	Sem suplementação
Silva, 2008 (72)	180	Pacientes ambulatoriais de endocrinologia, 14-91 anos, 165 M e 15 H	58	Belo Horizonte, MG 19°S	39,6 ± 16,8	< 14 < 32	0,8 42	27% com suplementação oral: doses variadas
Peters, 2008 (64)	136	Adolescentes, 16-20 anos, 72 M e 64 H	18	Indaiatuba, SP 23°S	29,2 ± 0,8	≤ 10 ≤ 30	0 62	Ingestão média diária de 140 UI
Russo, 2009 (77)	251	Voluntárias na pós-menopausa com baixa massa óssea, 50-85 anos	67 ± 6	Rio de Janeiro, RJ 22°S	26,0 ± 10,4	< 10 < 20 < 30 < 40	2 27 67 92	Sem suplementação
Kuchuk, 2009 (79)	1.486	Mulheres na pós-menopausa com osteoporose, 50-85 anos	-	Latitude 15°S-23°S	28,0 ± 7,6	< 10 < 20 < 30	0,5 12,5 66	Valores não mencionados
Lopes, 2009 (80)	415	Mulheres pós-menopausa com e sem fraturas	Sem fratura: 72,1 ± 4,4 Com fratura: 74,6 ± 5,8	São Paulo, SP 23°S	Sem fratura: 20,7 ± 10,7 Com fratura: 16,9 ± 8,2	< 30	Sem fratura: 82,3% Com fratura: 93,65%	Usuárias de suplementação foram excluídas
Maeda, 2010 (71)	99	Praticantes de exercícios físicos, 2 horas semanais de atividade física ao ar livre, 52 M e 47 H	67 ± 6	São Paulo, SP 23°S	31,6 ± 12,4	< 10 < 20	3 19	7% com suplementação oral: 200-400 UI
Unger, 2010 (67)	603	Voluntários: funcionários e estudantes da USP, 18-80 anos, 485 M e 118 H	47 ± 13	São Paulo, SP 23°S	Mediana pós-inverno: 21,4 Pós-verão: aumento de 10,6	< 30	77	Parâmetros não avaliados
Bandeira, 2010 (74)	93	Mulheres saudáveis na pós-menopausa	65 ± 7	Recife, PE 8°S	28,8 ± 14,8	< 20	24	Parâmetros não avaliados

continuação

Autor, ano	n	População	Idade (anos) Média ± DP	Local, latitude	25(OH)D (ng/mL) Média ± DP	25(OH)D (ng/mL) Valor de corte	Prevalência (%)	Vitamina D Ingestão ou suplementação oral
Neves, 2012 (75)	91	Idosos com HAS, > 60 anos, 81 M e 10 H	69 ± 7	João Pessoa, PB 7°S	Adequados: 44,8 ± 12,5 Inadequados: 24,0 ± 3,5	< 20 < 30	4 33	Sem suplementação
Santos, 2013 (66)	234	Adolescentes 7-18 anos	13,0 ± 1,9	Curitiba, PR 25°	Variou de 20,8 a 22,0 nos tercís estudados	< 30 < 20	90,6 63,7	Sem suplementação
Oliveira, 2013 (65)	160	Adolescentes, 15-17 anos, 71 M e 89 H	16	Juiz de Fora, MG 21°S	-	≤ 10 ≤ 30	1,3 70,6	Ingestão média diária de 88 UI
Maeda, 2013 (69)	591	Voluntários, 17-100 anos, 388 M e 203 H	Institucionalizados: 76,2 ± 9,0 Comunidade: 79,6 ± 5,3 Exercício: 67,6 ± 5,4 Jovens: 23,9 ± 2,8	São Paulo, SP 23°S	Institucionalizados: 15,0 ± 11,9 Comunidade: 19,8 ± 11,0 Exercício: 31,5 ± 12,4 Jovens: 34,5 ± 14,0	< 10 < 20 < 30	19 47 73	6% com suplementação oral: 200-400 UI
Arantes, 2013 (76)	1.933	Mulheres na pós-menopausa com baixa massa óssea, 60-85 anos	67 ± 5	Latitude 8°S-33°S	27,2 ± 8,4	≤ 30	68,3	Parâmetros não avaliados
Martini, 2013 (81)	636	Adolescentes, adultos e idosos	-	São Paulo, SP 23°S	H: 16,7 M: 19,2	< 20	-	Ingestão variou de 108 a 140 UI/d
Cabral, 2013 (82)	284	Homens, avaliado fototipo de pele	69,4 ± 6,5	Recife, PE 8°S	28,0 ± 13,6	< 20 < 30	31,5 66,7	2,5% tomavam suplementos

TRATAMENTO

6. Como tratar hipovitaminose D em pacientes com risco para deficiência?

Recomendação SBEM: não se indica suplementação generalizada de vitamina D para toda a população. Os benefícios do tratamento com vitamina D são mais evidentes especialmente nas populações com risco para deficiência (Evidência A).

As evidências atuais não suportam o conceito de suplementação generalizada da população (41) (A). Como a adequação de vitamina D em nosso meio possui íntima dependência da sua produção cutânea secundária à exposição solar, indivíduos com baixa insolação constituem-se a principal população de deficientes. Portanto, um inquérito simples poderá trazer informações importantes sobre a probabilidade de deficiência de vitamina D de determinado indivíduo.

A complementação das necessidades diárias, assim como o tratamento da deficiência, deve ser realizada para indivíduos com risco para hipovitaminose D (1er Epidemiologia) e naqueles com contraindicação clínica para exposição solar, como no câncer de pele, transplantados ou no lúpus eritematoso sistêmico (A).

Em nosso meio, a forma mais disponível de vitamina D para tratamento e suplementação é o colecalciferol ou vitamina D₃ e este é o metabólito que tem se mostrado mais efetivo (Apêndice 1). O ergocalciferol ou vitamina D₂ também pode ser usado como suplemento, entretanto os estudos mostram que, por sua meia-vida ser um pouco inferior à D₃, a posologia deva ser preferencialmente diária (83). Além disso, alguns métodos laboratoriais que dosam 25(OH)D reconhecem apenas a 25(OH)D₃, o que pode trazer problemas no controle dos níveis plasmáticos quando se faz a suplementação com vitamina D₂. Portanto, embora a suplementação e o tratamento possam ser feitos com ambos os me-

Apêndice 1. Medicamentos com vitamina D₃ (colecalfiferol) isolada disponíveis no Brasil até o momento

Nome comercial	Laboratório	Tamanho embalagem	Concentração/unidade
Addera D ₃	Mantecorp/ Farmasa	10 mL	132 UI/gota
Addera D ₃	Mantecorp/ Farmasa	30 comprimidos	1.000 UI/ comprimido
Addera D ₃	Mantecorp/ Farmasa	4 comprimidos	7.000 UI/ comprimido
Addera D ₃	Mantecorp/ Farmasa	4 comprimidos	50.000 UI/ comprimido
BioD	União Química	20 mL	200 UI/gota
Dforte	Marjan Farma	60 cápsulas	200 UI/cápsula
DPrev	Myralis Pharma	30 cápsulas	1.000 UI/cápsula
DPrev	Myralis Pharma	30 cápsulas	2.000 UI/cápsula
DPrev	Myralis Pharma	30 cápsulas	5.000 UI/cápsula
DPrev	Myralis Pharma	30 cápsulas	7.000 UI/cápsula
DePura	Sanofi	10 e 20 mL	200 UI/gota
DePura Kids	Sanofi	10 e 20 mL	200 UI/gota
DeSol	Apsen	10 e 20 mL	200 UI/gotas
Dose D	Aché	10 e 20 mL	200 UI/gota
Maxxi D ₃	Myralis Pharma	10 e 100 mL	200 UI/gota
Vitax D ₃	Arese Pharma	90 cápsulas	200 UI/cápsula
Vitax D ₃	Arese Pharma	20 mL	200 UI/gota
Vitersol D	Marjan	20 mL	200 UI/gota
Vitersol D	Marjan	60 cápsulas	200 UI/cápsula

tabólitos da vitamina D, deve-se dar preferência para a vitamina D₃ pelas vantagens sobre a manutenção de concentrações mais estáveis.

As doses para tratamento variam de acordo com o grau de deficiência e com a meta a ser atingida. Aparentemente, concentrações de 25(OH)D superiores a 12 ng/mL seriam suficientes para se evitar o raquitismo e a osteomalácia, assim como para normalizar a absorção intestinal de cálcio (84,85). Entretanto, para reduzir fraturas, concentrações acima de 24 ng/mL são necessárias (86), enquanto, para evitar o desenvolvimento de hiperparatiroidismo secundário, concentrações acima de 30 ng/mL são desejáveis (69). Portanto, especialmente durante o tratamento da osteoporose, recomenda-se que a 25(OH)D plasmática esteja acima de 30 ng/mL.

Como regra prática pode se prever que, para cada 100 UI suplementadas, um aumento de 0,7 a 1,0 ng/mL nas concentrações de 25(OH)D é conquistado (41). Entretanto, outros trabalhos mostram que essa curva de dose-resposta pode não ser linear.

Em um trabalho desenvolvido no Brasil em uma população institucionalizada com alta prevalência de hipovitaminose (40,4% com 25(OH)D < 20 ng/mL), a suplementação com 7.000 UI/semana de colecalfiferol, que corresponderia a 1.000 UI/dia, produziu uma elevação média de 7,5 ng/mL nas concentrações de 25(OH)D após três meses (87) e essa elevação atingiu um platô por volta de seis semanas. Entretanto, como já reconhecido por outros autores, esse aumento foi mais evidente naqueles indivíduos com valores iniciais mais baixos (< 20 ng/mL), cujo incremento médio foi de 10,3 ng/mL ao final dos três meses de tratamento, enquanto aqueles que se encontravam com concentrações de 25(OH)D acima de 20 ng/mL elevaram, em média, apenas 5,18 ng/mL. Apesar disso, 45% dos indivíduos ainda se mantiveram insuficientes (30 ng/mL) e 10% ainda permaneciam deficientes (< 20 ng/mL) ao final dos três meses de reposição. Isso demonstra que, para valores abaixo de 20 ng/mL, doses maiores do que 1.000 UI/dia serão necessárias se a meta a ser atingida for 30 ng/mL (B).

Em uma população institucionalizada semelhante, Moreira-Pfrimer e cols. demonstraram, em um estudo prospectivo randomizado duplo-cego e controlado por placebo, que uma dose média de 3.700 UI/dia de vitamina D₃ por 6 meses foi capaz de levar o grupo tratado ao final para concentrações médias de 34,6 (variação de 20,9 a 48,4) ng/mL, enquanto o grupo que recebeu placebo permaneceu em 20,7 (variação de 9,4 a 41,2) ng/mL (p < 0,0001). Houve um aumento significativo na calcemia no grupo tratado com vitamina D, mas sem que nenhum paciente, entretanto, tivesse desenvolvido hipercalcemia (88) (A).

Institucionalizados e acamados são uma população com elevado risco para deficiência. Mocanu e cols. avaliaram o efeito da fortificação de um pãozinho com 320 mg de cálcio e 5.000 UI de vitamina D em uma população de institucionalizados por 12 meses. Verificaram um aumento efetivo de 25(OH)D (média inicial de 11,4 ng/mL e final de 50,0 ng/mL), sendo que 92% dos indivíduos superaram a meta de 30 ng/mL. Nenhum indivíduo desenvolveu hipercalcemia ou hipercalcúria. As concentrações de PTH se reduziram ao longo do tratamento e houve aumento significativo da DMO da coluna lombar e fêmur proximal (89). Entretanto, quando reavaliada essa mesma população três anos após a suspensão da fortificação, verificou-se que esses benefícios conquistados com a suplementação com vitamina D haviam sido perdidos (90).

Em uma população de mulheres pós-menopausadas em tratamento para osteoporose acompanhadas em ambulatório específico, Camargo (91) demonstrou que doses semanais superiores a 7.000 UI (> 1.000 UI/dia) são necessárias para que se atinja a suficiência de vitamina D (25(OH)D > 30 ng/mL), o que está de acordo com a proposição da *Endocrine Society* para populações idosas de risco (Tabela 3). Segundo esse trabalho brasileiro, 73% dos pacientes, acompanhados há pelo menos três meses em ambulatório direcionado para tratamento da osteoporose, estavam abaixo da meta desejada (> 30 ng/mL) (Figura 2). Nesse mesmo trabalho, uma correlação positiva foi encontrada entre concentrações de 25(OH)D e DMO de fêmur e uma correlação negativa com o PTH (91).

Em crianças e adolescentes as doses, aparentemente, não variam muito das do adulto, a não ser até o primeiro ano de vida (Tabela 3). Winzenberg e cols., em uma meta-análise que envolveu seis estudos que avaliavam a

suplementação com vitamina D em crianças saudáveis, conseguiram agrupar 343 participantes que receberam placebo e 541 que receberam vitamina D e as análises sugeriram um benefício da suplementação sobre o ganho de massa óssea na coluna e corpo total naquelas crianças previamente deficientes (92). Portanto, como já observado em outros estudos, os desfechos positivos da suplementação são sempre muito mais evidentes quando as populações estudadas eram inicialmente deficientes (A).

Vieth, em um trabalho realizado no Canadá, testou duas doses de vitamina D₃ comparadas com placebo. A primeira dose foi de 1.400 UI/semana (ou 200 UI/dia), a mesma quantidade recomendada pelas tabelas nutricionais atuais do Ministério da Saúde do Brasil. A segunda dose foi de 14.000 UI/semana, ambos os grupos acompanhados por 12 meses. O grupo que recebeu 1.400 UI/semana não apresentou incremento significativo nas concentrações de 25(OH)D, enquanto o grupo que recebeu 14.000 UI obteve um incremento de 15 para 30 ng/mL ao final de 12 meses (93). A partir deste e de outros trabalhos semelhantes, foi proposta uma alteração nas tabelas de recomendações diárias de vitamina D em diversos países.

Em 2011, o *Institute of Medicine* dos Estados Unidos, órgão que regulamenta as tabelas de referências de ingestão dietética (DRIs) para a população geral, aumentou a recomendação diária para 600 UI para indivíduos entre 1 e 70 anos e para 800 UI para aqueles com > 70 anos (Tabela 3) (50,94). Entretanto, a tabela nutricional brasileira permanece com a recomendação de ingestão diária de 200 UI, embora diversos estudos nacionais tenham comprovadamente demonstrado que a alimentação do brasileiro não é fonte relevante de vitamina D (64,95), que dependemos da síntese cutânea para obter suficiência em vitamina D e que a deficiência está presente em todas as faixas etárias e grupos populacionais, em especial entre os idosos (70,74,76,80) (C).

De maneira geral, quando a 25(OH)D está muito abaixo do desejado (abaixo de 20 ng/mL), o esquema de ataque é necessário para repor os estoques corporais. O esquema mais utilizado atualmente é de 50.000 UI/semana (ou 7.000 UI/dia) de vitamina D por 6 a 8 semanas (41). Caso a meta de 25(OH)D não tenha sido atingida, um novo ciclo pode ser proposto. Como pode existir uma variação individual na resposta ao tratamento, a reavaliação dos valores plasmáticos após cada ciclo mostra-se ideal, especialmente nos casos de deficiências mais graves, até que a meta seja alcançada. Após esse pe-

Tabela 3. Doses de manutenção diárias de vitamina D recomendadas para população geral e para população de risco para deficiência

Faixas etárias	População geral (UI)	População de risco (UI)
0 – 12 meses	400	400 – 1.000
1 – 8 anos	400	600 – 1.000
9 – 18 anos	600	600 – 1.000
19 – 70 anos	600	1.500 – 2.000
> 70 anos	800	1.500 – 2.000
Gestantes 14 – 18 anos	600	600 – 1.000
Gestantes > 18 anos	600	1.500 – 2.000
Lactantes 14 – 18 anos	600	600 – 1.000
Lactantes > 18 anos	600	1.500 – 2.000

Adaptada com base nas tabelas nutricionais do *Institute of Medicine* e da *Endocrine Society*.

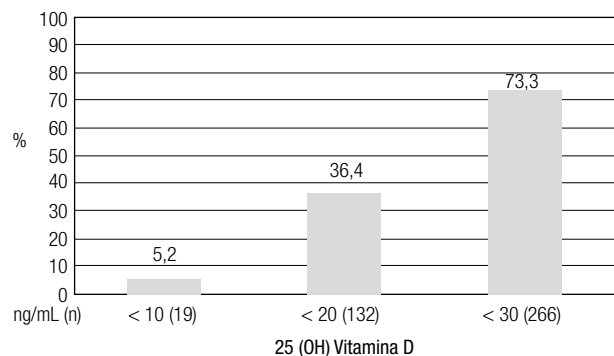


Figura 2. Percentual de inadequação de vitamina D de acordo com as concentrações plasmáticas de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) em uma população de indivíduos com osteoporose acompanhados em um ambulatório-escola (91).

ríodo, a dose de manutenção deve ser instituída e varia de acordo com a faixa etária e com as condições concomitantes (Tabela 3). Para adultos, doses de manutenção variam entre 400 e 2.000 UI, a depender da exposição solar e da coloração da pele. Para idosos, as doses recomendadas variam de 1.000 a 2.000 UI/dia ou 7.000 a 14.000 UI/semana. Indivíduos obesos, portadores de má-absorção ou em uso de anticonvulsivantes podem necessitar de doses duas a três vezes maiores (41) (A).

Recomendação SBEM: doses recomendadas para manutenção da suficiência de vitamina D estão indicadas na tabela 3, variando para as diferentes faixas etárias. Entretanto, para correção de deficiência, doses maiores iniciais (ataque) são necessárias (Evidência A).

Por ser uma substância lipossolúvel, a vitamina D é absorvida juntamente com as gorduras e faz parte do ciclo êntero-hepático, isto é, ela é normalmente secretada pela secreção biliar e reabsorvida no intestino delgado. Portanto, especialmente nos casos de má-absorção, doses muito superiores às habituais podem ser necessárias para que se consiga normalizar as concentrações de 25(OH)D. Além disso, nos estudos de suplementação e na prática diária é possível notar uma variação individual nas concentrações sanguíneas da 25(OH)D atingidas em resposta a uma mesma dose de vitamina D, sugerindo que os indivíduos possam ter diferentes competências na sua absorção intestinal ou na sua metabolização (96). Não parece haver diferenças na absorção da vitamina D considerando-se jejum ou o tipo de refeição (97).

Recomendações SBEM: o risco de intoxicação com as doses preconizadas neste documento são praticamente nulas (Evidência A). Cuidados maiores devem ser tomados quando se utilizam formulações magistrais (Evidência D) e em indivíduos com doenças com produção anômala de 1,25 di-hidroxitamina D pelos tecidos, como nas doenças granulomatosas e em alguns linfomas (Evidência B).

A vitamina D₃, quando administrada nas posologias descritas anteriormente, é bastante segura. Doses de até 10.000 UI por dia por cinco meses não induziram sinais de toxicidade, que se traduzem por hipercalcemia e hipercalcúria (98) (A). Concentrações tóxicas de

25(OH)D (> 90 ng/mL) são dificilmente alcançadas com essas doses habituais (99). Em raras situações clínicas, como em alguns casos de doenças granulomatosas (sarcoidose, tuberculose e infecções fúngicas crônicas) e alguns linfomas, os macrófagos ativados podem produzir localmente 1,25(OH)₂D em excesso e induzir hipercalcemia e hipercalcúria (B). Crianças com a síndrome de Williams já são mais predispostas à hipercalcemia. Portanto, nessas condições, a suplementação deve ser mais criteriosa e com monitorização frequente do cálcio plasmático e urinário (41).

7. Quais as diferenças entre vitamina D₂ e D₃?

Recomendação SBEM: o tratamento da deficiência e a suplementação de vitamina D podem ser feitos tanto com a vitamina D₃ (colecalférol) como com a vitamina D₂ (ergocalciferol), embora o primeiro metabólito apresente algumas vantagens sobre o segundo, por ser o mais disponível no mercado, por apresentar maior experiência em estudos clínicos, por possibilitar posologias mais versáteis, por promover elevações mais efetivas e por ser identificada por todos os métodos laboratoriais (Evidência B).

As fontes de vitamina D são: a exposição solar, a dieta e a suplementação. A diferença principal entre a vitamina D₂ (ergocalciferol) e a vitamina D₃ (colecalférol) é a fonte. Em resumo, a vitamina D fornecida por fontes vegetais está na forma de vitamina D₂, enquanto aquela fornecida pelas fontes animais está na forma de vitamina D₃. As formas D₂ e D₃ diferem apenas pela presença de uma ligação dupla adicional e um grupo metil incorporados à longa cadeia lateral da forma biológica denominada D₂ (100). As duas formas possuem potências biológicas equivalentes e são ativadas de modo igualmente eficientes pelas hidroxilases em seres humanos. Entretanto, existe controvérsia sobre a bioequivalência dessas formulações na suplementação. Uma meta-análise avaliando somente estudos controlados e randomizados que utilizaram vitamina D₂ e D₃ mostrou que a vitamina D₃ aumentou mais significativamente os níveis de 25(OH)D comparados à vitamina D₂ (p = 0,001), sendo a dose única ou em bólus de vitamina D₃ melhor que a de D₂ (p = 0,0002). Entretanto, essa vantagem se perdeu na suplementação diária (101) (A). Estudos anteriores já haviam mostrado uma pequena superioridade da vitamina D₃ quando administrada em dose única em manter os níveis de 25(OH)D por mais tempo (102).

Quando as duas formulações foram comparadas em uso diário por 25 semanas, observou-se que aqueles que usaram vitamina D₂ apresentavam concentrações médias menores 25(OH)D comparados àqueles que receberam D₃, porém sem alterar os níveis de PTH (103) (A). Um estudo recente não demonstrou diferença na efetividade no aumento da dosagem da 25(OH)D e também na concentração sérica sustentada da 1,25(OH)₂D₃ em 11 semanas de suplementação com 1.000 UI por dia de vitamina D₂ ou D₃. (104) (A). O mesmo foi observado no tratamento de crianças com raquitismo e controles, em que houve aumento semelhante nos níveis de 25(OH)D e 1,25(OH)₂D com as duas formulações (105) (A). Conclui-se que as duas formas são equivalentes em relação à suplementação diária e que a vitamina D₃ apresenta superioridade em relação à manutenção dos níveis de 25(OH)D na suplementação em dose única.

8. Qual a diferença entre vitamina D e calcitriol?

Recomendação SBEM: as formas ativas da vitamina D, como calcitriol ou alfacalcidol, não devem ser utilizadas quando o objetivo for suplementação ou no tratamento da deficiência de vitamina D, por seu maior risco de efeitos colaterais (Evidência A).

Calcitriol ou 1,25(OH)₂D é um hormônio ativo, produto final das duas hidroxilações da vitamina D. Sua ação endócrina é decorrente da produção renal, finamente controlada pela atividade da enzima 1 α -hidroxilase. Essa enzima, presente nas células epiteliais dos túbulos contornados proximais, é estimulada especialmente pelo PTH e inibida pelo FGF-23, entre outros reguladores menores. O próprio calcitriol circulante também desvia sua síntese para um produto inativo, a 24,25(OH)₂D e, dessa forma, protege o organismo do seu excesso. A enzima 1 α -hidroxilase foi identificada em diferentes tecidos, o que nos faz acreditar que exista uma produção local de calcitriol, com ações autócrinas e parácrinas. Ao contrário das células renais, onde a produção de calcitriol é rigorosamente controlada, nesses outros tecidos acredita-se que a produção seja apenas dependente da presença do substrato (14,41). Enquanto todos os sistemas do organismo estiverem plenamente funcionantes, a recomendação é para que a suplementação e o tratamento da deficiência sejam feitos com a própria vitamina D, deixando que os tecidos produzam suas necessidades, controlados por

mecanismos locais ou hormonais, no caso das células tubulares renais. O uso de calcitriol deve ficar reservado para situações especiais, como na insuficiência renal crônica, nos raquitismos dependentes de vitamina D tipo 1 e tipo 2 e nos raquitismos hipofosfatêmicos, ou em casos de má-absorção extrema. O uso de calcitriol pressupõe um controle muito mais rigoroso da calcemia e da calciúria, pois hipercalcemia pode ocorrer com frequência (14,41) (A).

9. Como fazer a reposição em casos especiais?

a) Na doença renal crônica

O paciente com doença renal crônica possui maior risco para deficiência de vitamina D. Na doença renal, as concentrações de PTH também se correlacionam com a 25(OH)D circulante (A). Portanto, acredita-se que a deficiência de vitamina D contribua para o desenvolvimento do hiperparatireoidismo secundário no paciente renal crônico, independente da produção renal de calcitriol. Sabe-se hoje que diversos tecidos, como macrófagos e osteoblastos, possuem a capacidade de produzir a vitamina D ativa (calcitriol) e que essa síntese é dependente de substrato, portanto, não sofre regulação estrita como a síntese renal. Por esse motivo, o tratamento da deficiência e a adequação dos valores circulantes de 25(OH)D são sempre recomendados sempre que as concentrações plasmáticas estiverem abaixo de 30 ng/mL (106-109). Segundo a opinião do comitê responsável pela redação das diretrizes de tratamento da doença osteomineral do renal crônico no Brasil, recomenda-se a avaliação da 25(OH)D ao fim de cada ciclo de doses de ataque até que a meta seja atingida e, a partir de então, a cada seis meses (110) (D).

b) No tratamento da osteoporose

Boa parte dos benefícios da vitamina D sobre o risco de fraturas constatados na literatura esteve associada ao uso concomitante do cálcio. Portanto, a adequação na ingestão de cálcio, quer por meio da dieta quer por meio de seus sais, faz parte de qualquer protocolo de tratamento da osteoporose. As doses de vitamina D recomendadas são aquelas capazes de levar e manter o paciente para valores de 25(OH)D plasmáticos acima de 30 ng/mL, evitando, assim, o hiperparatireoidismo secundário e o aumento na reabsorção óssea (111-113) (A). A inadequação da vitamina D é tida como uma das potenciais causas para falha do tratamento medicamentoso (perda significativa de DMO e fraturas).

Recomendação SBEM: para pacientes com osteoporose e risco de fraturas aumentado, recomenda-se que as concentrações de 25(OH)D se mantenham acima de 30 ng/mL para benefícios plenos sobre a prevenção do hiperparatiroidismo secundário, diminuição do risco de quedas e melhora da DMO. Para isso, doses diárias entre 1.000 e 2.000 UI são necessárias (Evidência A).

c) Na obesidade e após cirurgia bariátrica

Obesos possuem vitamina D mais baixa do que não obesos e são considerados população de risco para deficiência (41) (A). Nos dias de hoje, a cirurgia bariátrica passou a ser uma alternativa bastante utilizada para induzir perda de peso nesses indivíduos, podendo agravar ainda mais essa deficiência. Portanto, é aconselhável que se corrija tal deficiência como medida pré-operatória. Santos e cols. demonstraram que mulheres submetidas à cirurgia bariátrica há pelo menos três anos apresentam valores de 25(OH)D inferiores aos controles normais pareados, sendo que 77,1% delas se apresentavam com insuficiência/deficiência de vitamina D e 41,7% tinham hiperparatiroidismo secundário (Figura 3) (114). As concentrações de 25(OH)D se correlacionaram inversamente com o PTH ($r = -0,57, p < 0,05$) e diretamente com os marcadores de remodelação óssea (CTX e osteocalcina) que, em conjunto, podem justificar o aumento no risco de fraturas visto por outros pesquisadores nessa população (C). Dependendo da técnica cirúrgica utilizada e do grau de disabsorção provocado, alguns indivíduos podem ter muita dificuldade em normalizar as concentrações de 25(OH)D e de PTH, sendo necessário o monitoramento desses parâmetros e a consideração de nova dose de ataque ou ainda o emprego de doses de manutenção maiores que devem ser individualizadas (D). Em alguns casos, a orientação por banhos de sol frequentes e o uso de vitamina D parenteral são recursos que podem ser necessários (115-117).

Recomendações SBEM: obesos são população de risco para deficiência e após a cirurgia bariátrica isso se agrava, levando a hiperparatiroidismo secundário e a aumento no risco de fraturas (Evidência A). A avaliação da 25(OH)D nessa situação é bastante útil para titulação das doses diárias de vitamina D, que podem chegar a até 10 vezes as doses habituais (Evidência D).

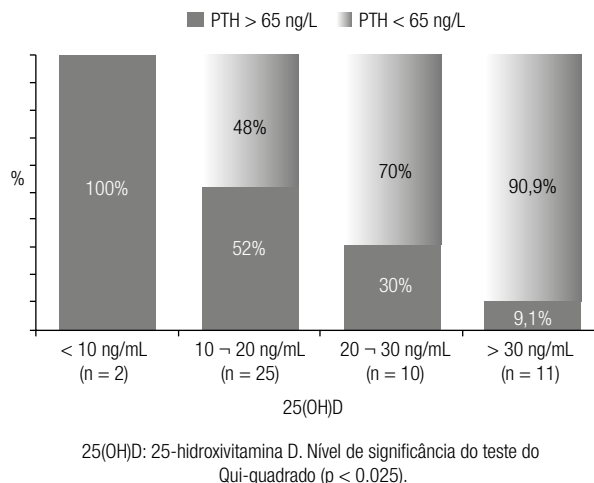


Figura 3. Prevalência de hiperparatiroidismo secundário em uma população de mulheres submetidas à cirurgia bariátrica há pelo menos três anos, nas diferentes faixas de 25(OH)D circulantes (114).

d) Gestação

É um período crítico, pois a gestante é orientada a evitar a exposição ao sol. A deficiência de vitamina D na gestante associou-se a baixo peso do recém-nascido além de alguns desfechos tardios, como baixa massa óssea e marcadores de risco cardiovascular nas crianças quando em idade escolar. Em uma meta-análise recente, Aghajafari e cols. analisaram 31 estudos perfazendo 18.869 indivíduos e concluíram que os níveis séricos de 25(OH)D relacionaram-se com diabetes gestacional, pré-eclâmpsia, recém-nascido com baixo peso e vaginose bacteriana (118). Em outra meta-análise, a suplementação com vitamina D mostrou efeito positivo sobre a redução do baixo peso ao nascer (119) (A). As doses recomendadas para suplementação nesse período da vida encontram-se na tabela 3.

Quando existe suspeita de deficiência de vitamina D, o tratamento com as doses mais elevadas continua indicado, mas preferencialmente em tomadas diárias. As concentrações de 25(OH)D do bebê possuem íntima correlação com as da mãe. A placenta possui enzima 1-alfa-hidroxilase e, portanto, tem a capacidade de converter 25(OH)D em calcitriol. Ao que parece, essa produção, ao contrário do que ocorre nos túbulos renais, não possui um estrito controle hormonal e é apenas dependente da quantidade de substrato (41) (C). Por esse motivo, recomenda-se que, durante a gestação, se evite o uso das doses maiores semanais ou mensais.

Copyright © ABE&M todos os direitos reservados.

Recomendação SBEM: na gestante com risco para deficiência, o tratamento traz benefícios para a mãe (Evidência B) e para o recém-nascido (Evidência A). Doses diárias de vitamina D estão recomendadas durante a gestação e se devem evitar doses maiores semanais ou mensais, pois a produção placentária de calcitriol é substrato-dependente (Evidência C).

10. Quando se deve usar análogos ativos da vitamina D?

Recomendação SBEM: os análogos de vitamina D podem ser usados para suprimir as concentrações de PTH em pacientes com hiperparatiroidismo secundário à insuficiência renal crônica (IRC), sendo que a indicação e a dose dependem do estágio da IRC e do nível de PTH (Evidência A). Não existe superioridade dos análogos atualmente disponíveis no Brasil em comparação com o colecalciferol e o calcitriol na prevenção de fraturas (Evidência B). Os análogos não são recomendados na prevenção de câncer (Evidência B).

Os análogos ativos da vitamina D são substâncias sintéticas que se ligam diretamente ao receptor da vitamina D (VDR). Apresentam seletividade diferente à célula paratiroídiana dependendo da sua estrutura química, sendo o calcitriol ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) o de menor seletividade, provocando maiores efeitos colaterais como hipercalcemia, hiperfosfatemia e calcificações vasculares. Compostos mais seletivos como o paricalcitol ($19\text{-nor-}1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_2$), maxacalcitol ($22\text{-oxa-}1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) e doxercalciferol ($1\alpha(\text{OH})\text{D}_2$) e eldecalcitol ($1\alpha,25(\text{OH})_2\text{-}2\beta\text{-(3-hidroxipropiloxi)}\text{D}_3$) provocam menos efeitos adversos. Doxercalciferol e o alfalcaldol requerem a 25-hidroxilação no fígado para se tornarem ativos (120) (A).

a) Uso no hiperparatiroidismo secundário

Os análogos são classicamente utilizados para suprimir os níveis de PTH em pacientes com hiperparatiroidismo secundário (HPTS) à insuficiência renal crônica (IRC). Na IRC ocorre aumento dos níveis de PTH secundários à alteração da regulação do fator de crescimento fibroblástico (FGF-23) no eixo PTH-vitamina D e diminuição da produção de calcitriol pela própria insuficiência renal. A supressão dos níveis de PTH em pacientes em estágio 3-4 da IRC chega a mais de 40% em 90% dos pacientes (121,122) (A).

A dose utilizada é variável dependendo do estágio de IRC, se o paciente encontra-se em diálise ou não e

do nível de PTH sérico. Na IRC estágio 3-5, os níveis ideais de PTH ainda não estão definidos, devendo ser afastadas outras causas para o aumento do PTH. Hipocalcemia, deficiência de vitamina D e hiperfosfatemia devem ser corrigidas inicialmente. Se os níveis de PTH persistirem elevados e aumentando progressivamente, o uso de análogos como o calcitriol deve ser considerado. Na IRC estágio 5D com níveis elevados e mantidos de PTH, a recomendação é que o PTH seja mantido entre 2 e 9 vezes o limite superior do normal. Não existe um consenso sobre as doses de doxercalciferol e paricalcitol. Alguns estudos calcularam a dose em relação ao valor inicial de PTH dividido por 80 até 120 para minimizar a supressão excessiva de PTH ou a hipercalcemia e hiperfosfatemia (106) (B).

O uso dos análogos da vitamina D minimiza a perda óssea na IRC pela supressão dos níveis de PTH e previne a diminuição da remodelação óssea, pelo efeito sobre a diferenciação dos osteoblastos normais e inibição da osteoclastogênese. Porém, persiste a preocupação com a supressão excessiva e que levaria à doença óssea adinâmica (122) (B).

Vários estudos têm demonstrado benefício na sobrevida de pacientes em diálise tratados com calcitriol ou análogos da vitamina D. Além disso, há menor risco de progressão para doença renal terminal e aumento da sobrevida em pacientes com DRC estágios 3-4 (123,124) (B). Existe dúvida quanto ao benefício dos análogos ativos de vitamina D comparados ao placebo em relação as fraturas, qualidade de vida, hospitalizações, função muscular e quedas nesses pacientes (125,126) (A).

Os análogos mais seletivos, comparados ao calcitriol, demonstraram menor mortalidade e menor número e dias de internação em um ano (124) (B). O doxercalciferol, semelhante ao paracalcitol, apresenta maior benefício em relação à sobrevida, quando comparado ao calcitriol. Observou-se uma dose-resposta no benefício quando os níveis de PTH foram ajustados pelos da vitamina D (127) (B).

Discute-se o uso de análogos para impedir a evolução da nefropatia em diabéticos, porém os resultados ainda são conflitantes. Por meio do uso da microalbuminúria e albuminúria como marcadores, aguardam-se os resultados do estudo VITAL para uma observação mais definitiva (120,128,129) (B).

b) Prevenção de fraturas

A relação entre baixos níveis de vitamina D com quedas e fratura tem sido descrita, inclusive como um preditor

linear significativo de fraturas osteoporóticas maiores em dez anos (130) (B). Uma meta-análise recente mostrou uma diminuição modesta na prevenção de fraturas com o uso de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (calcitriol) e 1α -hidroxivitamina D_3 (alfacalcidol), semelhante àquela obtida com doses superiores a 700 UI ao dia de vitamina D_3 (35) (A).

Eldecalcitol ($1\alpha,25$ -di-hidroxi- 2β -[3-hidroxiopropilo] vitamina D_3) é um novo análogo da forma ativa da vitamina D, recentemente aprovado para o tratamento da osteoporose no Japão. O eldecalcitol possui um forte efeito inibitório sobre a reabsorção óssea e aumenta significativamente a densidade mineral óssea. Essa droga mostrou uma diminuição na incidência de novas fraturas vertebrais em três anos de 26% e de 71% no risco de fratura de punho em comparação com alfacalcidol, porém sem benefício nas fraturas de quadril. Foi observado aumento nas concentrações de cálcio sérico, porém hipercalcemia só foi vista em 0,4% dos pacientes (131) (A). O eldecalcitol, comparado ao alfacalcidol, promoveu melhor qualidade de vida e menor gravidade das fraturas vertebrais (125,126) (A).

AÇÕES NÃO ÓSSEAS DA VITAMINA D

11. Quais são as evidências para efeitos extraesqueléticos da vitamina D?

Recomendação SBEM: apesar de estudos observacionais mostrarem associação entre baixas concentrações de vitamina D com alterações em diversos sistemas extraesqueléticos, no momento não é possível comprovar uma relação causa-efeito (Evidência B).

Tradicionalmente, a vitamina D estava associada apenas a funções no metabolismo do cálcio. A possibilidade da existência de efeitos extraesqueléticos ocorreu após a descoberta do receptor da vitamina D (VDR) em tecidos não envolvidos no metabolismo do cálcio (como exemplo, pele, placenta, mama, próstata e células do câncer de cólon) e a identificação da enzima 1α -hidroxilase em tecidos extrarrenais. A grande questão ainda a ser debatida e estudada é do real significado biológico da presença do VDR e da 1α -hidroxilase nos diferentes tecidos (132).

Nagpal e cols. (133) reportaram que a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, por meio da sua atividade transcricional, foi capaz de regular direta ou indiretamente pelo menos 200 genes. Esses estão envolvidos no controle da proliferação, da apoptose e da angiogênese celular em diversos tecidos.

A ligação etiológica entre a deficiência de vitamina D e as doenças extraesqueléticas específicas precisa ser identificada em humanos. Achados em modelos animais dos efeitos benéficos da $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ sugerem mecanismos que envolvem vias de sinalização semelhantes em humanos (134,135) (B). Os principais efeitos não esqueléticos mais estudados na literatura serão descritos a seguir:

a) Vitamina D e doença cardiovascular

A deficiência de vitamina D foi acrescentada como um novo fator de risco para doenças cardiovasculares (DCV) baseadas em estudos observacionais que demonstram uma forte associação entre a deficiência de vitamina D e mortalidade por doença cardiovascular, sendo o mecanismo de redução de risco obscuro na literatura (136) (B). Hipóteses potenciais incluem a ação na regulação de genes envolvendo a produção de renina, a proliferação de células musculares cardíacas e vasculares, regulação negativa da proteína C reativa e em outros fatores pró-inflamatórios. Fiscella e Franker (137) mostraram que negros com níveis de calcitriol no quartil mais inferior apresentaram aumento de 40% no risco de morte por doença arterial coronariana (DAC) ou acidente vascular cerebral (AVC) (B).

Deficiência grave de vitamina D em pacientes com DCV estabilizada está relacionada a 50% mais morte por AVC e três a cinco vezes mais morte súbita (138). Por outro lado, um estudo indiano demonstrou que níveis muito elevados estão associados com aumento no risco de doença isquêmica do miocárdio (139). Tem sido demonstrado aumento no risco de hipertensão arterial sistêmica e síndrome metabólica quando níveis subótimos de vitamina D são detectados (140). Os estudos observacionais e de coorte levaram ao uso potencial da vitamina D como um agente anti-hipertensivo. Alguns estudos demonstraram redução nos níveis de pressão arterial sistólica com a suplementação. No entanto, estudos maiores não conseguiram comprovar esses efeitos positivos. Dois estudos prospectivos não mostraram redução na mortalidade cardiovascular com a suplementação de vitamina D (131). Uma meta-análise apresentou 8% de redução na mortalidade por todas as causas com doses modestas (141), assim como uma meta-análise recente com 51 trabalhos concluiu que a suplementação não teve um efeito significativo na mortalidade (RR 0,96), na incidência de DAC (RR 1,02) e de AVC (RR 1,05) (136). Até o momento, não

existem fortes evidências para o *screening* de deficiência de vitamina D em pacientes com risco de DCV, assim como em pacientes com DCV prévia. São necessários estudos prospectivos bem desenhados para uma maior investigação na eficácia da suplementação na redução do risco cardiovascular (132-134) (B).

b) Vitamina D e diabetes

Estudos epidemiológicos e observacionais demonstram um envolvimento potencial da vitamina D na patogênese do processo inflamatório, na prevenção e no controle de ambos os tipos de *diabetes mellitus* tipo 1 e 2 (DM1 e 2). Pesquisas em animais e em humanos sugerem que a vitamina D pode ser um modificador potencial dessas doenças (142) (A).

Estudos em animais demonstram que ações imunomoduladoras e anti-inflamatórias da vitamina D reduzem a insulinite autoimune do DM1. Ela parece suprimir a capacidade antígeno dos macrófagos, inibir a maturação da célula dendrítica, modular o desenvolvimento do linfócito CD4 e inibir a produção de citocinas como interferon (IFN) e interleucina-2 (IL-2). Essas citocinas são conhecidas por ativarem macrófagos e células T citotóxicas, que levam à destruição das ilhotas pancreáticas (143).

No DM2, a vitamina D age reduzindo a resistência insulínica e aumentando a sua secreção, por meio da modulação do processo imune e inflamatório. O DM2 está associado a um aumento nos níveis dos fatores de necrose tumoral α e β , proteína C reativa (PCR), fator ativador do plasminogênio e da interleucina-6 (142).

Estudos epidemiológicos demonstram que crianças com deficiência de vitamina D apresentam 2,4 vezes um aumento no risco de desenvolver DM1. No estudo EURODIAB, houve uma redução no risco de desenvolver DM1 em 33% nas crianças suplementadas (144) (B), assim como a suplementação materna também demonstra um efeito protetor ao recém-nascido. Uma meta-análise concluiu que a suplementação na infância parece ser protetora contra o desenvolvimento do DM1 (130). Já em adultos com a doença, uma redução na dose de insulina foi vista com a suplementação de calcitriol (145) (B).

Em ratos com deficiência de vitamina D, após uma suplementação, houve uma melhora na secreção de insulina (146). Dois estudos grandes evidenciaram que o uso combinado de cálcio e vitamina D reduziu o risco de DM2. Em uma análise de dose-resposta, o risco de

DM2 reduziu em 4% a cada incremento de 4 ng/ml na concentração da 25(OH)D (147) (B). Em uma meta-análise, foi concluído que a insuficiência de cálcio e vitamina D pode influenciar negativamente a glicemia e que a suplementação de ambos pode ser benéfica na otimização do metabolismo da glicose (146-147) (B).

Existem algumas evidências sugerindo que a vitamina D tenha um papel na prevenção e no tratamento do DM1 e 2, por meio da sua ação no sistema imune, na secreção e na resistência insulínica. Entretanto, estudos mais aprofundados, em grandes populações, são necessários para elucidar melhor os mecanismos de ação e as doses necessárias que possam apresentar os melhores benefícios (132-134,148) (A).

c) Vitamina D e câncer

Estudos epidemiológicos demonstraram uma correlação entre níveis de insolação e mortalidade por alguns tipos de câncer, assim como a coloração da pele parece estar relacionada ao aumento da prevalência de câncer colorretal, mama e próstata (149) (B). O risco do desenvolvimento e morte por neoplasia é mais elevado em locais de latitudes mais elevadas e isso pode estar relacionado a uma menor exposição solar. Mulheres insuficientes de vitamina D apresentam risco mais elevado de desenvolver câncer colorretal do que mulheres suficientes, porém não foi observado benefício do uso da vitamina D na prevenção (150,151).

Em tecidos onde a 25(OH)D está disponível, ocorre a produção parácrina de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ que, pela ligação ao seu receptor, VDR, regula a transcrição de genes alvo, que agem tanto na diferenciação de células normais como nas tumorais. Estudos epidemiológicos e pré-clínicos sugerem a ação da vitamina D na prevenção e tratamento do câncer. Polimorfismos no gene do VDR estão associados com um risco maior no desenvolvimento de neoplasias (150). A produção local de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ não exerce função no controle do metabolismo do cálcio, porém apresenta efeitos autócrinos e parácrinos. *In vitro*, observa-se uma diminuição da 1α -hidroxilase (CYP27B1) e do receptor da vitamina D (VDR) à medida que o câncer progride, associado ao aumento da 24-hidroxilase (CYP24A1), inativadora. Estudos *in vitro* e *in vivo* mostram o efeito direto ou indireto da $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ e seus análogos na proliferação, diferenciação, apoptose, angiogênese, invasão e inflamação das células malignas. Estudos de microarranjos (*microarray*) mostram que a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ influencia a

transcrição de um grande número de genes principalmente no controle da apoptose (149,152) (B).

Baixas concentrações locais de vitamina D tornam os tecidos mais sensíveis aos efeitos pró-carcinogênicos. Os análogos da vitamina D não são capazes de erradicar células tumorais, entretanto podem ser usados como coadjuvantes no tratamento do câncer. Acredita-se que sejam necessárias doses elevadas desses análogos para um benefício real, porém, com isso, os efeitos adversos aumentam (153) (B).

Um estudo duplo-cego placebo controlado determinou que o uso de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ em pré-leucemia mostrou resultados promissores no início, porém determinou um aumento na calcemia na crise blástica (154). Em câncer de próstata, a administração de dose de 2.000 U/dia resultou em redução nos níveis de PSA, entretanto, a presença de hipercalemia grave determinou o fim do estudo (134).

Alguns análogos não hipercalemicos do calcitriol estão associados com bom prognóstico em pacientes que apresentam expressão elevada do VDR. Entretanto, o uso tanto da calcitriol quanto de análogos até esse momento para o tratamento de pacientes com câncer ainda é incerto. A maioria dos estudos clínicos foi conduzida em pacientes com câncer de próstata e pacientes com câncer avançado que não respondem a terapias tradicionais. As evidências em laboratório indicam que o calcitriol gera uma resposta biológica que resulta na inibição do progresso neoplásico. Porém, são necessários estudos clínicos em larga escala que corroborem os benefícios do uso da vitamina D nas neoplasias (155,156) (B).

d) Vitamina D e doença autoimune

A ação da vitamina D no sistema imune parece ser mediada pelos linfócitos B e T. O VDR está presente nessas células. A $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ inibe a proliferação de células T, suprime a síntese e a proliferação de imunoglobulinas, previne a formação de IFN- γ (interferon- γ) e IL-2 (interleucina-2), além de aumentar a atividade das células T supressoras (TH2). Em humanos, existem evidências epidemiológicas da importância da vitamina D no sistema imune (157) (C).

A luz solar ou a vitamina D são fatores ambientais envolvidos na etiologia da esclerose múltipla e podem interagir com fatores herdados do MHC classe II. Estudos epidemiológicos sugerem que adultos com altos níveis séricos de vitamina D apresentam um risco menor de desenvolver esclerose múltipla. Mulheres que

têm alta ingestão de vitamina D apresentam risco 42% menor de desenvolver a doença (134,158) (B).

Estudos preliminares sugerem que a vitamina D ativada pode ser um tratamento eficaz para a artrite reumatoide. Camundongos tratados experimentaram uma redução da atividade celular responsável por essa doença. Em humanos, estudos epidemiológicos também confirmaram uma associação negativa entre os níveis de vitamina D e a prevalência da doença. Outras doenças autoimunes que estão sendo associadas com a vitamina D são: a encefalite autoimune, o lúpus eritematoso sistêmico, a doença inflamatória intestinal e a tireoidite autoimune. Estudos adicionais são necessários para a confirmação dos dados e o uso na prevenção e no tratamento com a vitamina D das doenças autoimunes (155,156).

e) Vitamina D e imunidade inata

Estudos recentes sugerem que a vitamina D pode modular o sistema imune inato. A hipovitaminose D pode apresentar um impacto negativo nas doenças infecciosas. Foi visto que a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ tem uma ação antimicrobiana, incluindo o *Mycobacterium tuberculosis*, por meio do estímulo da produção da catelicidina (proteína que age na destruição de agentes patológicos) (159).

Um estudo que utilizou doses elevadas de vitamina D, 600.000 UI, em pacientes portadores de tuberculose, demonstrou maior ganho de peso e menos doença residual naqueles que receberam a vitamina em comparação aos controles. Os pacientes que eram deficientes ao entrarem no estudo (25-hidroxivitamina D < 20 ng/mL) mostraram maior aumento do IFN- γ induzido pelo *Mycobacterium tuberculosis* (160) (A).

Uma pesquisa com mulheres na pós-menopausa, que ingeriram 2.000 UI de vitamina D por dia, mostrou uma redução de 90% nas infecções de vias respiratórias superiores, quando comparadas àquelas que ingeriram 400 UI por dia (B). Alguns trabalhos também demonstram que níveis mais baixos de vitamina D podem ser um fator de risco para septicemia. Estudos em vaginose bacteriana, infecções cutâneas e em cavidade oral também estão sendo desenvolvidos (155).

f) Vitamina D e psoríase

A forma ativa da vitamina D é um potente inibidor da proliferação dos queratinócitos e pode ser usada com segurança em doenças hiperproliferativas não malignas da pele, como a psoríase. Dados de estudos controlados

e randomizados mostram que a forma ativa é um tratamento efetivo e bem tolerado em pacientes com placas crônicas de psoríase leves ou moderadas. A aplicação tópica de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ou de seu análogo calcipotriol pode ser usada como um tratamento de primeira linha para a psoríase (161).

g) Vitamina D e doenças respiratórias

Em crianças com asma, o nível de $25(\text{OH})\text{D}$ parece correlacionar positivamente com o controle da doença e a função pulmonar e negativamente com o uso de corticoides. Poucos estudos de intervenção, avaliando a suplementação da vitamina D com asma, existem na literatura (155,156,162). Um deles demonstrou que 1.200 UI por dia de vitamina D em crianças associou-se a 83% de redução no risco de exacerbação da doença. Presume-se que os efeitos imunomoduladores da vitamina D e os efeitos na função pulmonar podem ser úteis para o tratamento de doenças respiratórias (163).

h) Vitamina D e função física e cognitiva em idosos

Em grandes estudos populacionais, baixos níveis de vitamina D estão associados com redução de mobilidade, piora na função muscular e assim um maior risco de quedas (132,156,164). Os receptores da vitamina D apresentam altas concentrações em várias áreas do sistema nervoso central. Estudos epidemiológicos demonstraram que a baixa ingestão de vitamina D está associada com um declínio cognitivo, um aumento no risco da doença de Alzheimer e depressão. O mecanismo sugerido para essa associação inclui a formação e agregação β -amiloide, uma desregulação no sistema gabaérgico e um aumento no influxo de cálcio nos neurônios (165).

A vitamina D parece estar implicada nas mudanças fisiológicas e possíveis patológicas que acontecem com o envelhecimento. Se a suplementação pode ter um impacto positivo no processo de envelhecimento permanece incerto e estudos intervencionistas de longo prazo são necessários (133,134).

i) Vitamina D e obesidade

A obesidade está associada com uma maior prevalência de deficiência da vitamina D, interpretada como um sequestro pelo tecido adiposo. De fato, quando comparada com indivíduos não obesos, a dose necessária para reposição de vitamina D é maior nos obesos. Dados recentes sugerem que baixas concentrações de $25(\text{OH})\text{D}$ poderiam predizer uma aceleração no aumento da

massa gorda e, assim, poderiam significar um aumento na incidência da obesidade (135-137). Song e Sergeev estão investigando o mecanismo que a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ regula a apoptose dos adipócitos. Estudos preliminares em ratos sugerem que a suplementação com doses elevadas de cálcio e vitamina D reduzem o peso e massa gorda em ratos obesos. Estudos em humanos são necessários para a avaliação da eficácia da vitamina D no tratamento da obesidade (166).

Em meta-análises e revisões sistemáticas recentes, observou-se a associação entre a 25 -hidroxivitamina D e diversos desfechos não ósseos em estudos observacionais, porém que não foi observada em estudos randomizados e controlados (40,151). Os efeitos da vitamina D em outros tecidos ainda são motivo de controvérsia.

CONCLUSÕES

As fontes alimentares de vitamina D são escassas e os seres humanos dependem principalmente da síntese cutânea. A hipovitaminose D é bastante frequente em nosso país. A avaliação laboratorial deve ser realizada por meio da mensuração da $25(\text{OH})\text{D}$ e devem ser considerados indivíduos com risco para deficiência de vitamina D: os idosos, pacientes com osteoporose, histórias de quedas e fraturas, obesos, grávidas e lactentes, pacientes em uso de medicações que interfiram no metabolismo da vitamina D (como glicocorticoides, anticonvulsivantes, antifúngicos), portadores de síndromes de má-absorção, hiperparatiroidismo primário, insuficiência renal ou hepática, doenças granulomatosas e linfomas.

O valor de normalidade mais adequado levando-se em conta os benefícios ósseos é 30 ng/mL. Os fatores que parecem favorecer a presença de concentrações séricas mais elevadas em nossa população são: idade mais jovem, vida na comunidade, prática de exercícios físicos ao ar livre, suplementação oral de vitamina D, estação do ano (primavera e verão), residir em cidades litorâneas e ensolaradas e em latitudes mais baixas.

Em nosso meio, a forma mais disponível de vitamina D para tratamento e suplementação é o colecalciferol ou vitamina D_3 . Para pacientes com osteoporose e risco de fraturas aumentado, recomenda-se que as concentrações de $25(\text{OH})\text{D}$ se mantenham acima de 30 ng/mL para benefícios plenos sobre a prevenção do hiperparatiroidismo secundário, diminuição do risco de quedas e para melhor impacto sobre a DMO. Para isso, doses de manutenção entre 1.000 e 2.000 UI são necessárias. As formas ativas da vitamina D como calcitriol ou alfacalcidol

não devem ser utilizadas quando o objetivo for suplementação ou no tratamento da deficiência de vitamina D, por seu maior risco de efeitos colaterais. Considerações especiais devem ser levadas em relação a grávidas e lactentes, nos pacientes com insuficiência renal crônica, obesos e aqueles submetidos à cirurgia bariátrica.

Atualmente existe grande interesse na pesquisa dos efeitos extraesqueléticos da vitamina D devido a estudos observacionais terem mostrado associação entre baixas concentrações de vitamina D com diversos desfechos com mortalidade, complicações cardiovasculares, diabetes, câncer, doenças autoimunes, função cognitiva, entre outros. Entretanto, no momento ainda não é possível comprovar uma relação causa-efeito.

Declaração: Sergio Setsuo Maeda é palestrante da Sanofi. Marília Brasília Rodrigues Camargo não tem nada a declarar. Victoria Z. C. Borba é palestrante da Mantecorp-Farmasa e Sanofi. Dalisbor Marcelo Weber Silva é palestrante da Mantecorp-Farmasa. Francisco Bandeira é consultor para a Sanofi. João Lindolfo Cunha Borges não tem nada a declarar. Marise Lazaretti-Castro é palestrante e consultora da Sanofi e Mantecorp-Farmasa.

REFERÊNCIAS

- Mithal A, Wahl DA, Bonjour JP, Burckhardt P, Dawson-Hughes B, Eisman JA, et al.; IOF Committee of Scientific Advisors (CSA) Nutrition Working Group. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. *Osteoporos Int*. 2009;20(11):1807-20.
- Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev*. 2001;22(4):477-501.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-281.
- Levels of evidence and Grades of Recommendations – Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Disponível em: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>.
- Programa Diretrizes. Associação Médica Brasileira. Disponível em: <http://www.projetodiretrizes.amb.org.br>.
- Norman AW, Bouillon R. Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2010;235(9):1034-45.
- Wacker M, Holick MF. Vitamin D – Effects on skeletal and extra-skeletal health and the need for supplementation. *Nutrients*. 2013;5(1):111-48.
- Holick MF. Vitamin D: evolutionary, physiological and health perspectives. *Curr Drug Targets*. 2011;12(1):4-18.
- Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008;87:1080S-6S.
- McDonnell DP, Pike JW, O'Malley BW. The vitamin D receptor: a primitive steroid receptor related to thyroid hormone receptor. *J Steroid Biochem*. 1988;30(1-6):41-6.
- Walters MR. Newly identified actions of the vitamin D endocrine system. *Endocr Rev*. 1992;13(4):719-64.
- Vieth R, Ladak Y, Walfish PG. Age-related changes in the 25-hydroxyvitamin D versus parathyroid hormone relationship suggest a different reason why older adults require more vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(1):185-91.
- Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev*. 2008;29(6):726-76.
- Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005;289(1):F8-28.
- Prestwood KM, Pannullo AM, Kenny AM, Pilbeam CC, Raisz LG. The effect of a short course of calcium and vitamin D on bone turnover in older women. *Osteoporos Int*. 1996;6:314-9.
- Kamel S, Brazier M, Rogez JC, Vincent O, Maamer M, Desmet G, et al. Different responses of free and peptide-bound cross-links to vitamin D and calcium supplementation in elderly women with vitamin D insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(10):3717-21.
- Cranney A, Weiler HA, O'Donnell S, Puil L. Summary of evidence-based review on vitamin D efficacy and safety in relation to bone health. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(2):513S-9S.
- McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med*. 1992;93:69-77.
- van der Wielen RP, Löwik MR, van den Berg H, de Groot LC, Haller J, Moreiras O, et al. Serum vitamin D concentration among elderly people in Europe. *Lancet*. 1995;346(8969):207-10.
- Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, Kempf C, Schlichting M, Arnaud S, et al. Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: The Decalys II Study. *Osteoporos Int*. 2002;13:257-64.
- Freaney R, McBrinn Y, McKenna MJ. Secondary hyperparathyroidism in elderly people: combined effect of renal insufficiency and vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr*. 1993;58:187-91.
- Souberbielle JC, Cormier C, Kindermans C, Gao P, Cantor T, Forette F, et al. Vitamin D status and redefining serum parathyroid hormone reference range in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(7):3086-90.
- McKenna MJ, Freaney R. Secondary hyperparathyroidism in the elderly: means to defining hypovitaminosis D. *Osteoporos Int*. 1998;8 Suppl 2:S3-6.
- Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(4):913-21.
- Fleet JC, Schoch RD. Molecular mechanisms for regulation of intestinal calcium absorption by vitamin D and other factors. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2010;47(4):181-95.
- Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr*. 2003;22(2):142-6.
- Aloia JF, Dhaliwal R, Shieh A, Mikhail M, Fazzari M, Ragolia L, et al. Vitamin D supplementation increases calcium absorption without a threshold effect. *Am J Clin Nutr*. 2014;99(3):624-31.
- Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med*. 2004;116(9):634-9.
- Kuchuk NO, Pluijm SM, van Schoor NM, Looman CW, Smit JH, Lips P. Relationships of serum 25-hydroxyvitamin D to bone mineral density and serum parathyroid hormone and markers of bone turnover in older persons. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(4):1244-50.
- Kuchuk NO, van Schoor NM, Pluijm SM, Chines A, Lips P. Vitamin D status, parathyroid function, bone turnover, and BMD in postmenopausal women with osteoporosis: global perspective. *J Bone Miner Res*. 2009;24(4):693-701.
- Dhesi JK, Bearne LM, Moniz C, Hurley MV, Jackson SH, Swift CG, et al. Neuromuscular and psychomotor function in elderly subjects who fall and the relationship with vitamin D status. *J Bone Miner Res*. 2002;17(5):891-7.

32. Bischoff HA, Stähelin HB, Dick W, Akos R, Knecht M, Salis C, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2003;18(2):343-51.
33. Janssen HC, Samson MM, Verhaar HJ. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr.* 2002;75(4):611-5.
34. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2005;293(18):2257-64.
35. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2009;339:b3692.
36. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(1):18-28.
37. Bikle DD. Vitamin D and bone. *Curr Osteoporos Rep.* 2012;10(2):151-9.
38. Priemel M, von Domarus C, Klatt 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.
39. de Paula FJA, Rosen CJ. Vitamin D safety and requirements. *Arch Biochem Biophys.* 2012; 523(1):64-72.
40. Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR. The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(4):307-20.
41. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al.; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911-30.
42. Heaney RP. What is vitamin D insufficiency? And does it matter? *Calcif Tissue Int.* 2013;92(2):177-83.
43. Heaney RP, Holick MF. Why the IOM recommendations for vitamin D are deficient. *J Bone Miner Res.* 2011;26(3):455-7.
44. Chapuy M-C, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int.* 1997;7(5):439-43.
45. Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr.* 2005;135(2):317-22.
46. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int.* 2005;16(7):713-6.
47. Silva BCC, Camargos BM, Fujii JB, Dias EP, Soares MMS. Prevalence of vitamin D deficiency and its correlation with PTH, biochemical bone turnover markers and bone mineral density, among patients from ambulatories. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52(3):482-8.
48. Vieth R, Bischoff-Ferrari H, Boucher BJ, Dawson-Hughes B, Garland CF, Heaney RP, et al. The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(3):649-50.
49. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1153-8.
50. Institute of Medicine (IOM). Dietary Reference Intakes (DRIs) for calcium and vitamin D. Report at a glance 2011. Disponível em: <http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D/DRI-Values.aspx>.
51. Lai JK, Lucas RM, Clements MS, Harrison SL, Banks E. Assessing vitamin D status: pitfalls for the unwary. *Mol Nutr Food Res.* 2010;54(8):1062-71.
52. El-Khoury JM, Reineks EZ, Wang S. Progress of liquid chromatography-mass spectrometry in measurement of vitamin D metabolites and analogues. *Clin Biochem.* 2011;44(1):66-76.
53. Ong L, Saw S, Sahabdeen NB, Tey KT, Ho CS, Sethi SK. Current 25 hydroxyvitamin D assays: do they pass the test? *Clin Chim Acta.* 2012;413(13-14):1127-34.
54. Binkley N, Wiebe D. Clinical controversies in vitamin D: 25(OH)D measurement, target concentration, and supplementation. *J Clin Densitom.* 2013;16(4):402-8.
55. Carter GD, Berry JL, Gunter E, Jones G, Jones JC, Makin HL, et al. Proficiency testing of 25-hydroxyvitamin D (25-OHD) assays. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;121(1-2):176-9.
56. Barake M, Daher RT, Salti I, Cortas NK, Al-Shaar L, Habib RH, et al. 25-hydroxyvitamin D assay variations and impact on clinical decision making. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):835-43.
57. Singh DK, Farrington K, Twomey PJ. Analytical quality goals for 25-vitamin D based on biological variation. *J Clin Lab Anal.* 2011;25(2):130-3.
58. Powe CE, Karumanchi SA, Thadhani R. Vitamin D-binding protein and vitamin D in blacks and whites. *N Engl J Med.* 2014;370(9):880-1.
59. McDuffie JR, Calis KA, Booth SL, Uwaifo GI, Yanovski JA. Effects of orlistat on fat-soluble vitamins in obese adolescents. *Pharmacotherapy.* 2002;22(7):814-22.
60. Reichrath J, Nürnberg B. Cutaneous vitamin D synthesis versus skin cancer development: The Janus faces of solar UV-radiation. *Dermatoendocrinol.* 2009;1(5):253-61.
61. Jamali Z, Asadikaram G, Mahmoodi M, Sayadi A, Jamalizadeh A, Saleh-Moghadam M, et al. Vitamin D status in female students and its relation to calcium metabolism markers, lifestyles, and polymorphism in vitamin D receptor. *Clin Lab.* 2013;59(3-4):407-13.
62. Allali F, El Aichaoui S, Khazani H, Benyahia B, Saoud B, El Kabbaj S, et al. High prevalence of hypovitaminosis D in Morocco: relationship to lifestyle, physical performance, bone markers, and bone mineral density. *Semin Arthritis Rheum.* 2009;38(6):444-51.
63. Gannagé-Yared MH, Chemali R, Yaacoub N, Halaby G. Hypovitaminosis D in a sunny country: relation to lifestyle and bone markers. *J Bone Miner Res.* 2000;15(9):1856-62.
64. Peters BSE, dos Santos LC, Fisberg M, Wood RJ, Martini LA. Prevalence of vitamin D insufficiency in Brazilian adolescents. *Ann Nutr Metab.* 2009;54(1):15-21.
65. Oliveira RM, Novaes JF, Azeredo LM, Cândido AP, Leite IC. Association of vitamin D insufficiency with adiposity and metabolic disorders in Brazilian adolescents. *Public Health Nutr.* 2013;9:1-8.
66. Santos BR, Mascarenhas LP, Satler F, Boguszewski MC, Spritzer PM. Vitamin D deficiency in girls from South Brazil: a cross-sectional study on prevalence and association with vitamin D receptor gene variants. *BMC Pediatr.* 2012;12:62.
67. Unger MD, Cuppari L, Titan SM, Magalhães MC, Sasaki AL, dos Reis LM, et al. Vitamin D status in a sunny country: where has the sun gone? *Clin Nutr.* 2010;29(6):784-8.
68. Maeda SS, Kunii IS, Hayashi L, Lazaretti-Castro M. The effect of sun exposure on 25-hydroxyvitamin D concentrations in young healthy subjects living in the city of São Paulo, Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2007;40(12):1653-9.
69. Maeda SS, Saraiva GL, Kunii IS, Hayashi LF, Cendoroglo MS, Ramos LR, et al. Factors affecting vitamin D status in different populations in the city of São Paulo, Brazil: the São Paulo vitamin D Evaluation Study (SPADES). *BMC Endocr Disord.* 2013;13(1):14.

70. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araújo LM, Vieira JG, Maeda SS, et al. Prevalence of vitamin D deficiency, insufficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly inpatients and living in the community of the city of São Paulo, Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(3):437-42.
71. Maeda SS, Kunii IS, Hayashi LF, Lazaretti-Castro M. Increases in summer serum 25-hydroxyvitamin D (25OHD) concentrations in elderly subjects in São Paulo, Brazil vary with age, gender and ethnicity. *BMC Endocr Disord.* 2010;10:12.
72. Silva BCC, Camargos BM, Fujii JB, Dias EP, Soares MMS. Prevalence of vitamin D deficiency and its correlation with PTH, biochemical bone turnover markers and bone mineral density, among patients from ambulatories. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008;52(3):482-8.
73. Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araújo LMQ, Vieira JGH, Kunii I, et al. Influence of ultraviolet radiation on the production of 25 hydroxyvitamin D in the elderly population in the city of São Paulo (23° 34'S), Brazil. *Osteoporos Int.* 2005;16(12):1649-54.
74. Bandeira F, Griz L, Freese E, Lima DC, Thé AC, Diniz ET, et al. Vitamin D deficiency and its relationship with bone mineral density among postmenopausal women living in the tropics. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010;54(2):227-32.
75. Neves JP, Silva AS, Morais LC, Diniz Ada S, Costa MJ, Ascitti LS, et al. 25-hydroxyvitamin D concentrations and blood pressure levels in hypertensive elderly patients. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2012;56(7):415-22.
76. Arantes HP, Kulak CA, Fernandes CE, Zerbini C, Bandeira F, Barbosa IC, et al. Correlation between 25-hydroxyvitamin D levels and latitude in Brazilian postmenopausal women: from the Arzoxifene Generations Trial. *Osteoporos Int.* 2013;24(10):2707-12.
77. Russo LA, Gregório LH, Lacativa PG, Marinheiro LP. Concentration of 25-hydroxyvitamin D in postmenopausal women with low bone mineral density. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009;53(9):1079-87.
78. Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Wehren L, Maalouf G, et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Int Med.* 2006;260(3):245-54.
79. Kuchuk NO, van Schoor NM, Pluijm SM, Chines A, Lips P. Vitamin D status, parathyroid function, bone turnover, and BMD in postmenopausal women with osteoporosis: global perspective. *J Intern Med.* 2006;260(3):245-54.
80. Lopes JB, Danilevicius CF, Takayama L, Caparbo VF, Scazufca M, Bonfá E, et al. Vitamin D insufficiency: a risk factor to vertebral fractures in community-dwelling elderly women. *Maturitas.* 2009;64(4):218-22.
81. Martini LA, Verly E Jr, Marchioni DM, Fisberg RM. Prevalence and correlates of calcium and vitamin D status adequacy in adolescents, adults, and elderly from the Health Survey-São Paulo. *Nutrition.* 2013;29(6):845-50.
82. Cabral MA, Borges CN, Maia JM, Aires CA, Bandeira F. Prevalence of vitamin D deficiency during the summer and its relationship with sun exposure and skin phototype in elderly men living in the tropics. *Clin Interv Aging.* 2013;8:1347-51.
83. Binkley N, Gemar D, Engelke J, Gangnon R, Ramamurthy R, Krueger D, et al. Evaluation of ergocalciferol or cholecalciferol dosing, 1,600 IU daily or 50,000 IU monthly in older adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(4):981-8.
84. Aloia JF, Chen DG, Yeh JK, Chen H. Serum vitamin D metabolites and intestinal calcium absorption efficiency in women. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(4):835-40.
85. Nordin BE. Evolution of the calcium paradigm: the relation between vitamin D, serum calcium and calcium absorption. *Nutrients.* 2010;2(9):997-1004.
86. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med.* 2012;367(1):40-9.
87. Canto-Costa MH, Kunii I, Hauache OM. Body fat and cholecalciferol supplementation in elderly homebound individuals. *Braz J Med Biol Res.* 2006;39(1):91-8.
88. Moreira-Pfrimer LD, Pedrosa MA, Teixeira L, Lazaretti-Castro M. Treatment of vitamin D deficiency increases lower limb muscle strength in institutionalized older people independently of regular physical activity: a randomized double-blind controlled trial. *Ann Nutr Metab.* 2009;54(4):291-300.
89. Mocanu V, Stitt PA, Costan AR, Voroniu O, Zbranca E, Luca V, et al. Long-term effects of giving nursing home residents bread fortified with 125 microg (5000 IU) vitamin D(3) per daily serving. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(4):1132-7.
90. Mocanu V, Vieth R. Three-year follow-up of serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, and bone mineral density in nursing home residents who had received 12 months of daily bread fortification with 125 µg of vitamin D3. *Nutr J.* 2013;12:137.
91. Camargo MBR. Fatores determinantes do status de vitamina D em pacientes de um ambulatório especializado em osteoporose e sua interferência sobre a absorção de cálcio [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2013.
92. Winzenberg T, Powell S, Shaw KA, Jones G. Effects of vitamin D supplementation on bone density in healthy children: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2011;342:c7254.
93. Vieth R. Implications for 25-hydroxyvitamin D testing of public health policies about the benefits and risks of vitamin D fortification and supplementation. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2012;243:144-53.
94. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):53-8.
95. Pinheiro MM, Schuch NJ, Genaro PS, Ciconelli RM, Ferraz MB, Martini LA. Nutrient intakes related to osteoporotic fractures in men and women--the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Nutr J.* 2009;8:6.
96. Autier P, Gandini S, Mullie P. A systematic review: influence of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):2606-13.
97. Dawson-Hughes B, Harris SS, Palermo NJ, Ceglia L, Rasmussen H. Meal conditions affect the absorption of supplemental vitamin D3 but not the plasma 25-hydroxyvitamin D response to supplementation. *J Bone Miner Res.* 2013;28(8):1778-83.
98. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(1):204-10. Erratum in: *Am J Clin Nutr.* 2003;78(5):1047.
99. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr.* 1999;69(5):842-56.
100. Holick MF, Wacker M. Vitamin-D effects on skeletal and extraskelatal health and the need of supplementation. *Nutrients.* 2013;5(1):111-48.
101. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, Smith CP, Bucca G, Penson S, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(6):1357-64.
102. Houghton LA, Vieth R. The case against ergocalciferol (vitamin D2) as a vitamin supplement. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(4):694-7.
103. Logan VF, Gray AR, Peddie MC, Harper MJ, Houghton LA. Long-term vitamin D3 supplementation is more effective than vitamin D2 in maintaining serum 25-hydroxyvitamin D status over the winter months. *Br J Nutr.* 2013;109(6):1082-8.

104. Biancuzzo RM, Clarke N, Reitz RE, Travison TG, Holick MF. Serum concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D2 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in response to vitamin D2 and vitamin D3 supplementation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):973-9.
105. Thacher TD, Fischer PR, Obadofin MO, Levine MA, Singh RJ, Pettifor JM. Comparison of metabolism of vitamins D2 and D3 in children with nutritional rickets. *J Bone Miner Res.* 2010;25(9):1988-95.
106. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice 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.
107. Metzger M, Houillier P, Gauci C, Haymann JP, Flamant M, Thervet E, et al.; NephroTest Study Group. Relation between circulating levels of 25(OH) vitamin D and parathyroid hormone in chronic kidney disease: quest for a threshold. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(7):2922-8.
108. London G, Coyne D, Hruska K, Malluche HH, Martin KJ. The new kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) guidelines – expert clinical focus on bone and vascular calcification. *Clin Nephrol.* 2010;74(6):423-32.
109. Cuppari L, Garcia Lopes MG, Kamimura MA. Vitamin D biology: from the discovery to its significance in chronic kidney disease. *J Ren Nutr.* 2011;21(1):113-6.
110. Carvalho AB, Gueiros AP, Gueiros JE, Neves CL, Karohl C, Sampaio E, et al. Guidelines on bone mineral disorder in chronic kidney disease--addendum chapter 2. *J Bras Nefrol.* 2012;34(2):199-205.
111. Lewiecki EM. Nonresponders to osteoporosis therapy. *J Clin Densitom.* 2003 Winter;6(4):307-14.
112. Adami S, Giannini S, Bianchi G, Sinigaglia L, Di Munno O, Fiore CE, et al. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2009;20(2):239-44.
113. Shab-Bidar S, Bours SP, Geusens PP, van der Velde RY, Janssen MJ, van den Bergh JP. Suboptimal effect of different vitamin D3 supplementations and doses adapted to baseline serum 25(OH)D on achieved 25(OH)D levels in patients with a recent fracture: a prospective observational study. *Eur J Endocrinol.* 2013;169(5):597-604.
114. Santos MT, Souza FI, Fonseca FL, Lazaretti-Castro M, Sarni RO. Changes in bone metabolism markers in women after Roux-en-Y gastric bypass. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2012;56(6):376-82.
115. Viégas M, Vasconcelos RS, Neves AP, Diniz ET, Bandeira F. Bariatric surgery and bone metabolism: a systematic review. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010;54(2):158-63.
116. Nakamura KM, Haglund EG, Clowes JA, Achenbach SJ, Atkinson EJ, Melton LJ 3rd, et al. Fracture risk following bariatric surgery: a population-based study. *Osteoporos Int.* 2014;25(1):151-8.
117. Censani M, Stein EM, Shane E, Oberfield SE, McMahon DJ, Lerner S, et al. Vitamin D Deficiency Is Prevalent in Morbidly Obese Adolescents Prior to Bariatric Surgery. *ISRN Obes.* 2013;2013. pii: 284516.
118. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O'Beirne M, Rabi DM. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ.* 2013;346:f1169.
119. Thorne-Lyman A, Fawzi WW. Vitamin D during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2012;26 Suppl 1:75-90.
120. Cunningham J, Zehnder D. New vitamin D analogs and changing therapeutic paradigms. *Kidney Int.* 2011;79(7):702-7.
121. Coyne D, Acharya M, Qiu P, Abboud H, Batlle D, Rosansky S, et al. Paricalcitol capsule for the treatment of secondary hyperparathyroidism in stages 3 and 4 CKD. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(2):263-76.
122. Zangeneh F, Clarke BL, Hurley DL, Watts NB, Miller PD. Chronic Kidney Disease Mineral and Bone Disorders (CKD-MBD) What the Endocrinologist Needs to Know. *Endocr Pract.* 2013;10:1-46.
123. Xu L, Wan X, Huang Z, Zeng F, Wei G, Fang D, et al. Impact of vitamin D on chronic kidney diseases in non-dialysis patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2013;8(4):e61387.
124. Duranton F, Rodriguez-Ortiz ME, Duny Y, Rodriguez M, Daurès JP, Argilés A. Vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol.* 2013;37(3):239-48.
125. Hagino H, Takano T, Fukunaga M, Shiraki M, Nakamura T, Matsumoto T. Eldecacitol reduces the risk of severe vertebral fractures and improves the health-related quality of life in patients with osteoporosis. *J Bone Miner Metab.* 2013;31(2):183-9.
126. Nakamura T, Takano T, Fukunaga M, Shiraki M, Matsumoto T. Eldecacitol is more effective for the prevention of osteoporotic fractures than alfacalcidol. *J Bone Miner Metab.* 2013;31(4):417-22.
127. Tentori F, Hunt WC, Stidley CA, Rohrscheib MR, Bedrick EJ, Meyer KB, et al.; Medical Directors of Dialysis Clinic Inc. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int.* 2006;70(10):1858-65.
128. Bonakdaran S, Hami M, Hatefi A. The effects of calcitriol on albuminuria in patients with type-2 diabetes mellitus. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2012;23(6):1215-20.
129. Jørgensen HS, Winther S, Povlsen JV, Ivarsen P. Effect of vitamin-D analogue on albuminuria in patients with non-dialysed chronic kidney disease stage 4-5: a retrospective single center study. *BMC Nephrol.* 2012;13:102.
130. Looker AC. Serum 25-hydroxyvitamin D and risk of major osteoporotic fractures in older U.S. adults. *J Bone Miner Res.* 2013;28(5):997-1006.
131. Noguchi Y, Kawate H, Nomura M, Takayanagi R. Eldecacitol for the treatment of osteoporosis. *Clin Interv Aging.* 2013;8:1313-21.
132. Christakos S, DeLuca H. Minireview: vitamin D: is there a role in extraskelletal health? *Endocrinology.* 2011;152(8):2930-6.
133. Nagpal S, Na S, Rathachalam R. Non calcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocr Rev.* 2005;26(5):662-87.
134. Visweswaran R, Lekha H. Extraskelletal effects and manifestations of Vitamin D deficiency. *Indian J Endocrinol Metab.* 2013;17(4):602-10.
135. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6 Suppl):1678S-88S.
136. Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB, Fatourechi MM, Alkatib AA, Almandoz JP, et al. Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1931-42.
137. Fiscella K, Franker P. Vitamin D, race and cardiovascular mortality with findings from a national US sample. *Ann Fam Med.* 2010;8(1):11-8.
138. Pilz S, März W, Wellnitz B, Seelhorst U, Fahrleitner-Pammer A, Dimai HP, et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(10):3927-35.
139. Rajasree S, Rajpal K, Kartha CC, Sarma PS, Kutty VR, Iyer CS, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels are elevated in South Indian patients with ischemic heart disease. *Eur J Epidemiol.* 2001;17(6):567-71.
140. Christakos S, Hewison M, Gardner DG, Wagner CL, Sergeev IN, Rutten E, et al. Vitamin D: beyond bone. *Ann NY Acad Sci.* 2013;1287:45-58.
141. Motiwala SR, Wang TJ. Vitamin D and cardiovascular disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2011;20(4):345-53.
142. Pittas AG, Harris SS, Stark PC, Dawson Hughes B. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and

- markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care*. 2007;30(4):980-6.
143. Danescu LG, Levy S, Levy J. Vitamin D and diabetes mellitus. *Endocrine*. 2009;35(1):11-7.
 144. Vitamin D supplement in early childhood and risk for Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetologia*. 1999;42(1):51-4.
 145. Zipitis CS, Akobeng Ak. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2008;93(6):512-7.
 146. Pittas AG, Lau J, Hu B, Dawson Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(6):2017-29.
 147. Song Y, Wang L, Pittas AG, Del Gobbo LC, Zhang C, Manson JE, et al. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1422-8.
 148. de Boer IH, Tinker LF, Connelly S, Curb JD, Howard BV, Kestenbaum B, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative. *Diabetes Care*. 2008;31(4):701-7.
 149. Swami S, Krishnan AV, Wang JY, Jensen K, Horst R, Albertelli MA, et al. Dietary vitamin D₃ and 1,25-dihydroxyvitamin D₃ (calcitriol) exhibit equivalent anticancer activity in mouse xenograft models of breast and prostate cancer. *Endocrinology*. 2012;153(6):2576-87.
 150. Krishnan AV, Feldman D. Mechanisms of the anti-cancer and anti-inflammatory actions of vitamin D. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2011;51:311-36.
 151. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:76-89.
 152. Pike JW. Genome-wide principles of gene regulation by the vitamin D receptor and its activating ligand *Mol Cell Endocrinol*. 2011;347(1-2):3-10.
 153. Leyssens 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.
 154. Tanaka H, Abe E, Miyaura C, Kuribayashi T, Konno K, Nishii Y, et al. 1 alpha,25-dihydroxycholecalciferol and a human myeloid leukemia cell line (HL-60). *Biochem J*. 1982;204(3):713-9.
 155. Holick MF. Vitamin D: A millennium perspective. *J Cell Biochem*. 2003;88(2):296-307.
 156. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(2):381-400, table of contents.
 157. Hewison M, Freeman L, Hughes SV, Evans KN, Bland R, Eliopoulos AG, et al. Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol*. 2003;170(11):5382-90.
 158. Jeffery LE, Wood AM, Qureshi OS, Hou TZ, Gardner D, Briggs Z, et al. Availability of 25-hydroxyvitamin D(3) to APCs controls the balance between regulatory and inflammatory T cell responses. *J Immunol*. 2012;189(11):5155-64.
 159. Hewison M. Antibacterial effects of vitamin D. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(6):337-45.
 160. Salahuddin N, Ali F, Hasan Z, Rao N, Aqeel M, Mahmood F. Vitamin D accelerates clinical recovery from tuberculosis: results of the SUCCINCT Study [Supplementary Cholecalciferol in recovery from tuberculosis]. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of vitamin D supplementation in patients with pulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis*. 2013;13:22.
 161. Holick MF, Chen ML, Kong XF, Sanan DK. Clinical uses for calcitropic hormones 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and parathyroid hormone-related peptide in dermatology: a new perspective. *J Invest Dermatol Symp Proc*. 1996;1(1):1-9.
 162. Brown SD, Calvert HH, Fitzpatrick AM. Vitamin D and asthma. *Dermatoendocrinol*. 2012;4(2):137-45.
 163. Searing DA, Zhang Y, Murphy JR, Hauk PJ, Goleva E, Leung DY. Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(5):995-1000.
 164. Gallagher JC. The effects of calcitriol on falls and fractures and physical performance tests. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004;89-90(1-5):497-501.
 165. Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM, Muniz-Terrera G, Phillips CL, Cherubini A, et al. Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons. *Arch Intern Med*. 2010;170(13):1135-41.
 166. Song Q, Sergeev IN. Calcium and vitamin D in obesity. *Nutr Res Rev*. 2012;25(1):130-41.