

REVISTA PORTUGUESA DE ENDOCRINOLOGIA, DIABETES E METABOLISMO

PORTUGUESE JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY, DIABETES AND METABOLISM



SPEDM *Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*

ISSN 1646-3439 E-ISSN 2183-9514



REVISTA PORTUGUESA DE ENDOCRINOLOGIA, DIABETES E METABOLISMO

PORTUGUESE JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY, DIABETES AND METABOLISM

Orgão oficial / Affiliations:

Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo; Sociedade Portuguesa para o Estudo da Obesidade; Sociedade Portuguesa de Osteoporose e Doenças Ósseas Metabólicas; Sociedade Angolana de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo



SPEDM

© Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (2019)

ISSN: 1646-3439

E-ISSN: 2183-9514

A Revista está conforme os princípios e procedimentos ditados pelo Committee on Publication Ethics (COPE) <http://www.publicationethics.org>



Open Access

Licença Creative Commons (CC BY-NC 4.0)
A Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo está licenciado com uma Licença Creative Commons - Atribuição-Não Comercial-Sem Derivações 4.0 Internacional / Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International



Propriedade, Edição, Publicidade e Administração | Property, Editing, Advertising and Management
Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

Rua Fernando Vicente Mendes, nº 1B - 1º Dto
1600-892 Lisboa - Portugal
<http://www.spedm.pt/>

Registo | Register

Isenta de registo por não estar à disposição do público em geral (Despacho da ERC em 05/12/2012)

Periodicidade | Periodicity

Trimestral (4 números por ano)

Tiragem | Edition

5000 exemplares

Impressa em papel ecológico e livre de cloro, papel não ácido/Printed in acid-free paper

Depósito Legal | Legal Deposit: 01020304/04

Normas de Publicação | Instructions for Authors

<http://www.spedmjournal.com/>

Preço por número | Price per number

Gratuito

E-mail para pedidos de subscrições da revista | Email for subscriptions:

geral@spedm.pt

Paginação | Publishing

Next Color – Porto

Indexada | Indexed in:

IndexRMP: Index Revistas Médicas Portuguesas

Latindex

Journal Following the ICMJE Recommendations (8/5/17)

Web of Science Core Collection

Informações sobre reprints | recompilações:

geral@spedm.pt

Director / Director:

João Jácome de Castro, Hospital das Forças Armadas, Lisboa, Portugal

Editor Chefe / Editor in Chief:

Paula Freitas, Centro Hospitalar Universitário São João; Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; I3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Porto, Portugal

Editores Adjuntos / Co-Editors:

Manuela Carvalheiro, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal
Manuel Lemos, Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal

Editores Associados / Associate Editors:

Tiroide:

Miguel Melo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Valeriano Leite, Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil, Lisboa, Portugal

Paula Soares, IPATIMUP - Instituto de Patologia e Imunologia Molecular da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Hipófise:

Leonor Gomes, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Davide Carvalho, Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal

Ana Agapito, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

Suprarrenal:

Duarte Pignatelli, Centro Hospitalar Universitário São João; Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; I3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Porto, Portugal

Isabel Paiva, Hospitais da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Henrique Almeida, Centro Hospitalar Universitário São João; Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; I3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Porto, Portugal

Cardiovascular:

Adelino Leite Moreira, Centro Hospitalar Universitário São João; Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; I3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Porto, Portugal

Ricardo Fontes de Carvalho, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; Serviço de Cardiologia Centro Hospitalar de Gaia, Vila Nova de Gaia, Portugal
Nuno Bettencourt, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Lípidos:

Isabel Palma, Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Porto, Portugal

Elisabete Rodrigues, Centro Hospitalar Universitário São João; Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; I3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Porto, Portugal

João Sequeira Duarte, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

Reprodução e Desenvolvimento:

Manuel Fontoura, Centro Hospitalar São João, Porto e Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Filipa Carvalho, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; I3S - Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Porto, Portugal

Manuel Bicho, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

Metabolismo Fosfocálcico:

Mário Mascarenhas, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

Ana Paula Barbosa, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

Carlos Vaz, Centro Hospitalar Universitário São João; Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Envelhecimento:

Manuel Teixeira Veríssimo, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Helder Simões, Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil, Lisboa, Portugal

Obesidade:

Mariana Pereira Monteiro, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto, Portugal
Helena Cardoso, Centro Hospitalar São João, Porto e Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Cláudia Cavadas, Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Diabetes Mellitus:

José Silva Nunes, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa, Portugal

Raquel Seica, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

João Jácome de Castro, Hospital das Forças Armadas, Lisboa, Portugal

Nutrição:

Isabel do Carmo, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

José Pedro Lima Reis, Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Tumores Neuroendócrinos:

Maria João Bugalho, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal

Raquel Martins, Instituto Português de Oncologia, Porto, Portugal

Isabel Torres, Instituto Português de Oncologia, Porto, Portugal

Consultor de Estatística /

Statistical Advisor:

Ana Cristina Santos, Instituto de Saúde Pública da Universidade do Porto; Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal
Inês Sousa, Departamento de Matemática da Universidade do Minho, Braga, Portugal

Editor Técnico / Technical Editor:

Helena Donato, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Editores Internacionais /

International Editors:

Ezio Ghigo Faculdade de Medicina da Universidade de Torino, Torino, Italy

Felipe F. Casanueva Faculdade de Medicina da Universidade de Santiago de Compostela, Spain

Hossein Gharib Clínica Mayo, Minnesota, USA

Javier Salvador, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Spain

John Monson St. Bartholomew's Hospital, London, United Kingdom

José Manuel Miralles García Universidade de Salamanca, Spain

Martin Buyschaert Université Catholique de Louvain, Louvain, Belgium

Ricardo García Mayor Clinica Vida, Vigo, Spain

Editores Eméritos / Editors Emeriti:

Alberto Galvão-Teles, Hospital Santa Maria e Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

Daniel Carvalho Braga Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal

Edward Limbert Instituto Português de Oncologia e Faculdade de Ciências Médicas, Lisboa, Portugal

José Luis Medina Centro Hospitalar São João, Porto e Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Manuela Carvalheiro Hospital da Universidade de Coimbra e Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Helena Cardoso, Centro Hospitalar São João, Porto e Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Helena Cardoso, Centro Hospitalar São João, Porto e Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Helena Cardoso, Centro Hospitalar São João, Porto e Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Secretariado da Revista / Secretariat:

Sónia Carapinha



Volume 18 • Suplemento 3 • Setembro 2023

SUMÁRIO

Editorial

Perspectivas Actuais sobre a Hormona (Vitamina) D Ana Paula Barbosa, Mário Rui Mascarenhas	7
---	---

Artigos

Fisiologia da Vitamina D Ana Paula Barbosa	8
Genética da Vitamina D Manuel Bicho, Joana Ferreira	12
Metodologia de Doseamento e Níveis Séricos de Suficiência da Vitamina D Bruno Bouça, Conceição Godinho, Paula Bogalho	14
Definição e Factores de Risco de Inadequação e Indicações para Doseamento da Vitamina D Ana Pires Gonçalves, Cátia Ferrinho	18
Prevalência da Deficiência da Vitamina D em Portugal e no Mundo Sílvia Santos Monteiro, Jorge Dores	24
Dose Diárias Recomendadas de Vitamina D e Indicações Gerais para Suplementação Ana Margarida Balsa, Filipe Mota	26
Suplementação Sazonal da Vitamina D em Portugal: Estado da Arte Mariana Ornelas, Eduarda Resende	29
Gravidez e Lactação e Vitamina D Mário Rui Mascarenhas	33
Menopausa e Vitamina D Anne Gompel	36
Função Física e Cognitiva em Idosos e Vitamina D Andreia Martins Fernandes, Maria Joana Santos	41

Raquitismo e Vitamina D Pawel Pludowski	47
Osteoporose, Osteomalacia e Vitamina D Mário Rui Mascarenhas	50
Síndromes de Mal-absorção Intestinal e Cirurgia Bariátrica e Vitamina D Filipe M Cunha, Sara Ribeiro, Ana Varela.....	54
Hiperparatiroidismo Primário, Hipoparatiroidismo e Vitamina D Luís Cardoso, Mafalda Martins Ferreira	57
Tratamento Pré e Pós-Operatório de Tiroidectomia e Paratiroidectomia com Vitamina D João Capela, Vítor Devezas	60
Infecção Respiratória Aguda e Vitamina D Luís Raposo.....	63
Esclerose Múltipla e Vitamina D Carlos Tavares Bello	68
Cancro e Vitamina D Joana Lima Ferreira, Francisca Brito Marques, Filipe Mota	71
Doenças Cardiovasculares e Vitamina D Ana Cláudia Martins	75
Doença Renal Crónica e Vitamina D Inês Cosme, Ana Paula Barbosa.....	78
Diabetes <i>Mellitus</i> e Vitamina D Paula Freitas, Vanessa Guerreiro.....	82
Instruções aos Autores e Políticas Editoriais.....	87



Volume 18 • Supplement 3 • September 2023

CONTENTS

Editorial

Current Perspectives on Hormone (Vitamin) D Ana Paula Barbosa, Mário Rui Mascarenhas	7
---	---

Articles

Physiology of Vitamin D Ana Paula Barbosa	8
Vitamin D Genetics Manuel Bicho, Joana Ferreira	12
Laboratory Methodology for Vitamin D Measuring and Serum Levels of Sufficiency Bruno Bouça, Conceição Godinho, Paula Bogalho	14
Definition and Risk Factors for Inadequacy and Indications for Vitamin D Measurement Ana Pires Gonçalves, Cátia Ferrinho	18
Prevalence of Vitamin D Deficiency in Portugal and worldwide Sílvia Santos Monteiro, Jorge Dores	24
Recommended Daily Allowances and Guidance for Vitamin D Supplementation Ana Margarida Balsa, Filipe Mota	26
Seasonal Supplementation in Portugal: State of the Art Mariana Ornelas, Eduarda Resende	29
Pregnancy and Lactation and Vitamin D Mário Rui Mascarenhas	33
Menopause and Vitamin D Anne Gompel	36
Physical and Cognitive Function in Older Adults and Vitamin D Andreia Martins Fernandes, Maria Joana Santos	41

Rickets and Vitamin D Pawel Pludowski	47
Osteoporosis, Osteomalacia and Vitamin D Mário Rui Mascarenhas	50
Intestinal Malabsorption Syndrome and Bariatric Surgery and Vitamin D Filipe M Cunha, Sara Ribeiro, Ana Varela.....	54
Primary Hyperparathyroidism, Hypoparathyroidism and Vitamin D Luís Cardoso, Mafalda Martins Ferreira	57
Pre- and Post-Operative Treatment of Thyroidectomy and Parathyroidectomy with Vitamin D João Capela, Vítor Devezas	60
Acute Respiratory Infection and Vitamin D Luís Raposo.....	63
Multiple Sclerosis and Vitamin D Carlos Tavares Bello	68
Cancer and Vitamin D Joana Lima Ferreira, Francisca Brito Marques, Filipe Mota	71
Cardiovascular diseases and Vitamin D Ana Cláudia Martins	75
Chronic Kidney Disease and Vitamin D Inês Cosme, Ana Paula Barbosa.....	78
Vitamin D and Diabetes Mellitus Paula Freitas, Vanessa Guerreiro.....	82
Instructions for Author e Editorial Policies.....	87



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Editorial

Perspectivas Actuais sobre a Hormona (Vitamina) D *Current Perspectives on Hormone (Vitamin) D*



Ana Paula Barbosa ^{a,*}, Mário Rui Mascarenhas ^b

^a *Coordenadora do Grupo de Estudos de Osteoporose e Doenças Ósseas Metabólicas (GODOM)*

^b *Fundador do Grupo de Estudos de Osteoporose e Doenças Ósseas Metabólicas (GODOM)*

Desde aproximadamente os últimos anos do século passado que a vitamina D “anda na boca do mundo”. E não é por ser ingerida em alimentos, mas por se ter gerado a ideia de que podia ser uma panaceia para quase todas as doenças, sendo a sua venda estimulada muitas vezes pela indústria farmacêutica e a indústria dos suplementos alimentares; portanto, era fundamental fazer estudos e publicar os resultados acerca dela.

Mas também há muitos anos que se sabe que não é uma vitamina, mas uma verdadeira hormona, cujas acções ultrapassam em muito o sistema esquelético. Provavelmente mais correcto seria denominá-la de “sistema hormonal da vitamina D” e como tal, a Endocrinologia é a especialidade mais adequada para se ocupar dela.

O Grupo de Estudos de Osteoporose e Doenças Ósseas Metabólicas (GODOM) da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo decidiu actualizar os conhecimentos nesta área e como tal escreveu sobre perspectivas actuais desta hormona que vão desde aspectos de fisiologia, genética, metodologia de doseamento, passando por prevalência de inadequação em Portugal e no mundo, factores de risco de inadequação, indicações para doseamento, doses recomendadas e tóxicas e suplementação sazonal em Portugal e ainda em várias situações clínicas endócrinas e não endócrinas como a gravidez, a lactação, o envelhecimento, a menopausa, a osteoporose, a osteomalacia, o raquitismo, a diabetes *mellitus*, o hiperparatiroidismo, o hipoparatiroidismo, a

mal-absorção, a cirurgia bariátrica, a tiroidectomia e a paratiroidectomia, a infecção respiratória aguda, as doenças cardiovasculares, a esclerose múltipla, o cancro e a insuficiência renal.

Provavelmente muito ainda ficará por escrever, mas queremos com este tema estimular os endocrinologistas a “puxar para si” uma hormona que teima em querer ser de todos e para todos.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsidio ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Comissionado; sem revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Commissioned; without external peer review.

* Autor Correspondente/Corresponding Author:

Correio eletrónico: apgsb1@gmail.com (Ana Paula Barbosa)

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital Santa Maria, CHULN, EPE. Faculdade de Medicina de Lisboa. Avenida Professor Egas Moniz MB, 1649-028 Lisboa, Portugal

Historial do artigo: Received/ Recebido: 2023-05-01 | Accepted/Aceite: 2023-07-31 | Publicado / Published: 2023-09-18

1646-3439/© 2023 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).



Artigo

Fisiologia da Vitamina D



Ana Paula Barbosa ^{a,*}

^a Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital Santa Maria, CHULN, EPE. Faculdade de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2023-05-01

Accepted/Aceite: 2023-07-31

Publicado / Published: 2023-09-18

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Efeitos Esqueléticos;

Efeitos Extra-Esqueléticos;

Fisiologia; Metabolismo;

Vitamina D.

Keywords:

Metabolism;

Non-Skeletal Effects;

Physiology;

Skeletal Effects;

Vitamin D.

R E S U M O

A vitamina D foi descoberta há mais de 100 anos e actualmente já não é considerada uma vitamina. Descreve-se o seu metabolismo desde a síntese cutânea até à sua degradação final, assim como os seus efeitos esqueléticos e extra-esqueléticos.

Physiology of Vitamin D

A B S T R A C T

Vitamin D was discovered more than 100 years ago, and in our days is no longer a vitamin. Its metabolism since cutaneous synthesis to final degradation, as well as its skeletal and extra-skeletal effects are described.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

Correio eletrónico: apgsb1@gmail.com (Ana Paula Barbosa)

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Hospital Santa Maria, CHULN, EPE. Faculdade de Medicina de Lisboa. Avenida Professor Egas Moniz MB, 1649-028 Lisboa, Portugal

Introdução

A vitamina D foi descoberta há cerca de 100 anos, mas é uma das hormonas mais antigas no processo evolutivo do planeta; foi identificada em formas de vida primitiva de fitoplâncton e foi uma das principais responsáveis na evolução da vida aquática para a vida terrestre, ao contribuir para a regulação endócrina necessária ao equilíbrio fosfocálcico para a construção e manutenção do esqueleto dos vertebrados. Trata-se de uma vitamina lipossolúvel, sintetizada por acção da radiação ultravioleta sobre o ergosterol (em plantas e fungos) e sobre o 7-deidrocolesterol (em animais), originando respectivamente a vitamina D2 (ergocalciferol) e a vitamina D3 (colecalciferol) (Fig. 1). A síntese epidérmica constitui a principal fonte desta vitamina no ser humano, e está sujeita a uma regulação para limitar o atingimento de níveis tóxicos.¹⁻⁴

A fonte alimentar é mais modesta para a sua obtenção que a fonte cutânea. Os alimentos não suplementados mais ricos em D3 são o óleo de fígado de bacalhau, os peixes gordos como salmão e cavala, e a gema do ovo, as carnes e os produtos lácteos, enquanto os alimentos não suplementados mais ricos em D2 são os cogumelos selvagens. A sua absorção faz-se predominantemente no intestino delgado através dos quilomicrons, seguindo para os vasos linfáticos e para a veia cava superior.

Depois de entrar na corrente sanguínea, a vitamina D proveniente quer da fonte alimentar quer da síntese cutânea, sofre uma primeira hidroxilação hepática (através do sistema enzimático CYP2R1) transformando-se em 25-hidroxi-vitamina D ou calcifediol, seguida de uma segunda hidroxilação nos túbulos proximais do rim (através do sistema enzimático CYP27B1), transformando-se em 1,25-dihidroxi-vitamina D ou calcitriol (Fig. 1). Pode ainda ser armazenada nomeadamente no músculo e no tecido adiposo.

Sabe-se actualmente que o rim não é o único órgão a produzir 1,25-dihidroxi-vitamina D. A sua produção extra-renal é extremamente complexa, envolvendo diversos mecanismos de controlo, aventando-se que a sua função seja parácrina no tecido que a produz (por exemplo ósseo e pulmonar), e não endócrina, mas o seu papel fisiológico / fisiopatológico está longe de estar clarificado.⁵

Ambas as formas hidroxiladas de vitamina D circulam na corrente sanguínea ligadas à proteína de ligação da vitamina D, a DBP (*vitamin D binding protein*).⁶⁻¹¹

A 1,25-dihidroxi-vitamina D exerce as suas acções nos órgãos alvo após separação da DBP e ligação ao seu receptor intracelular, o VDR (*vitamin D receptor*).

Uma das principais funções da vitamina D é contribuir para a manutenção da homeostase do cálcio e do fósforo na circulação sanguínea, tarefa essa que efectua em conjunto com a PTH (hormona paratiroideia) e com o FGF-23 (*fibroblast growth factor 23*) através de um sistema de regulação hormonal integrado. Perante um estímulo inicial de redução do cálcio extracelular, a sua detecção pelo receptor sensor do cálcio (CaSR) nas células paratiroideias, desencadeia a produção e libertação de PTH. Esta, aumenta a reabsorção renal de cálcio, aumenta a síntese renal de 1,25-dihidroxi-vitamina D, aumenta a reabsorção óssea (com libertação de cálcio e fósforo) e gera libertação de FGF-23 pelos osteoblastos e osteócitos. Em casos de hipercalcemia, desencadeia-se o processo inverso.¹¹

Efeitos Esqueléticos

Os órgãos alvo principais da forma activa 1,25-dihidroxi-vitamina D são os rins, o osso e o intestino. Nos rins, estimula a reabsorção tubular de cálcio dependente da PTH e a própria PTH estimula a sua síntese ao estimular a enzima responsável pela hidroxilação da 25-hidroxi em 1,25-dihidroxi-vitamina D (a 1 α -hidroxilase CYP27B1) nos túbulos renais proximais.^{7-10,13}

No osso, a sua principal função é controlar a remodelação óssea por acção conjunta com a PTH; a 1,25-dihidroxi-vitamina D liga-se ao receptor VDR nos osteoblastos induzindo a expressão de genes que regulam a reabsorção pelos osteoclastos e a consequente libertação de cálcio e fósforo para a corrente sanguínea.¹⁴⁻¹⁶

A acção intestinal, reconhecida classicamente como a sua principal acção, é aumentar a absorção intestinal de cálcio e fósforo nomeadamente no jejuno proximal. Parecem também existir outros mecanismos de acção relacionados com a interacção com a microbiota intestinal, com a vitamina K e com o FGF-23, contudo

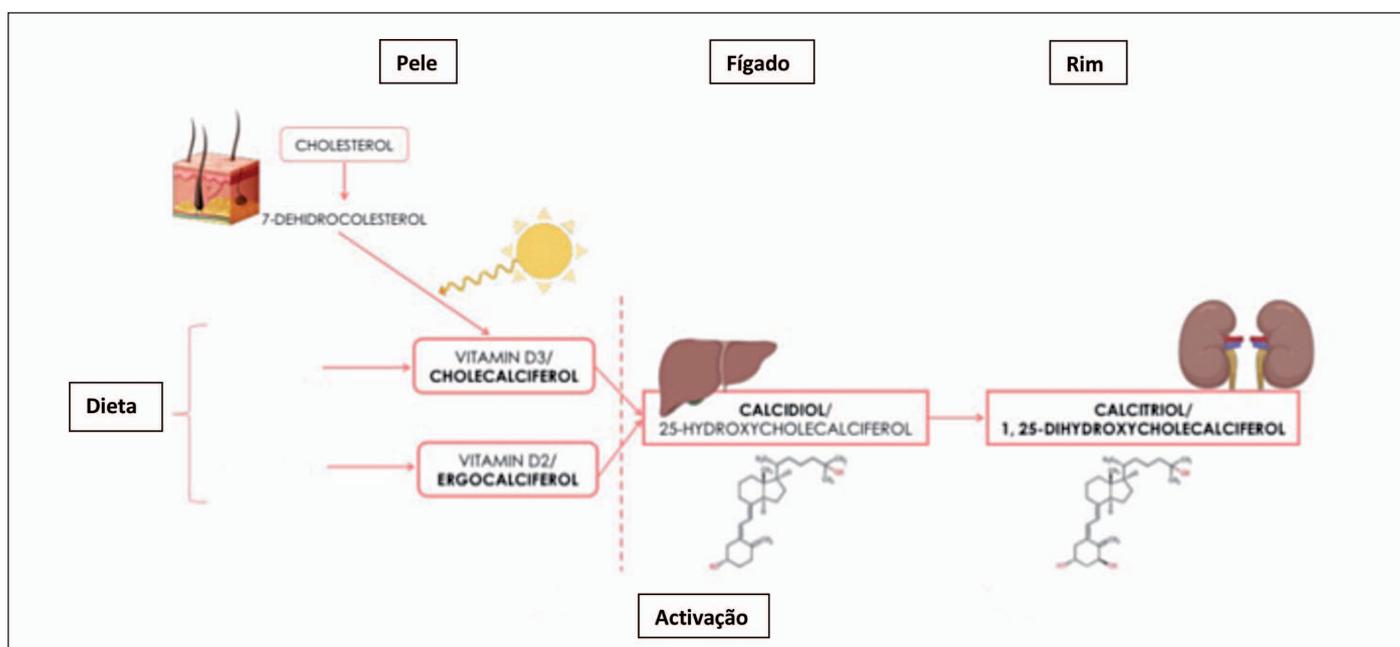


Figura 1. Vias de síntese da vitamina D.

Adaptado de: Melguizo-Rodríguez L, et al. Role of Vitamin D in the Metabolic Syndrome. *Nutrients*. 2021;13:830.¹

não estão ainda completamente clarificados.¹¹

A vitamina D activa exerce ainda uma auto-regulação ao inibir a sua própria síntese e a de PTH, prevenindo dessa forma uma hiperactividade desregulada e consequente hipercalcemia. Além disso, estimula a enzima responsável pela degradação de ambas as formas 25-hidroxi e 1,25-dihidroxi-vitamina D (CYP24A1) em metabolitos biologicamente inactivos excretados na bile.¹⁷

Assim, as consequências clássicas da inadequação em vitamina D são a desregulação do metabolismo fosfocálcico, com inadequada relação cálcio/fósforo e alteração da mineralização óssea, manifestando-se clinicamente como raquitismo na criança e osteomalacia no adulto.

Efeitos Extra-Esqueléticos ou Pleiotrópicos

Quase todos os tecidos e células do corpo humano exprimem o receptor VDR, e também a actividade das enzimas 1 α -hidroxilase CYP27B1 e CYP24A1 foi reconhecida em várias células e tecidos extra-renais, o que aponta para funções operacionais e complexas acções parácrinas, autócrinas e de regulação da vitamina D muito para além do osso, dos rins e do intestino.^{15,18-22}

Em diversas espécies, a 1,25-dihidroxi-vitamina D controla directa ou indirectamente um grande número de genes. Os cerca de 2000 genes activados após a ligação da vitamina D ao seu receptor VDR, estarão envolvidos em diversas vias metabólicas que culminam em acções relacionadas com o crescimento e a proliferação/diferenciação celulares, a estimulação do sistema imunológico nomeadamente a produção de citocinas anti-inflamatórias, o aumento da actividade dos linfócitos e a estimulação da produção de insulina. Em humanos, algumas destas acções poderão estar na base de dados observacionais mostrando uma relação entre a inadequação em vitamina D e patologias como neoplasias, infecções, doenças autoimunes, doenças inflamatórias crónicas, doenças cardiovasculares, e doenças neurodegenerativas. Estudos animais e estudos pré-clínicos em determinadas neoplasias, mostraram que a vitamina D é capaz de regular o comportamento das células tumorais actuando através do seu microambiente e da sua capacidade de metastização. Ainda, a adequação em vitamina D poderá reduzir o risco bem como contribuir para melhores resultados na evolução das neoplasias.^{15,23-36}

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsidio o bolsa ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

- Melguizo-Rodríguez L, Costela-Ruiz VJ, García-Rrecio E, De Luna-Bertos E, Ruiz C, Illescas-Montes R. Role of Vitamin D in the Metabolic Syndrome. *Nutrients*. 2021;13:830. doi: 10.3390/nu13030830.
- Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*. 2006; 116: 2062–72.
- Holick MF. Vitamin D: a millenium perspective. *J Cell Biochem*. 2003; 88: 296–307.
- Chen T. Photobiology of Vitamin D. M.F. Holick (Ed). *Vitamin D. Physiology, Molecular Biology and Clinical Application*, 2010.
- Bouillon R, Bikle D. Vitamin D Metabolism Revised: Fall of Dogmas. *J Bone Miner Res*. 2019;34:1985-92. doi: 10.1002/jbmr.3884.
- Teichmann A, Dutta P, Staffas A, Jagerstad M. Sterol and vitamin D-2 concentrations in cultivated and wild grown mushrooms: effects of UV irradiation. *LWT Food Sci. Technol*. 2007; 40: 815–22.
- Jones G. Metabolism and biomarkers of Vitamin D. *Scand J Clin Lab Invest*. 2012; 72: 7–13.
- Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. 25-Hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1): Its important role in the degradation of vitamin D. *Arch Biochem Biophys*. 2012; 523: 9–18.
- Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. Thematic review series: fat-soluble vitamins: vitamin D cytochrome P450-mediated metabolism of vitamin D. *J Lipid Res*. 2014; 55: 13–31.
- Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr*. 2008; 88: 491S–9S.
- Giustina A. Consensus statement from 2nd international conference on controversies in vitamin D. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21:89-116. doi: 10.1007/s11154-019-09532-w.
- Goltzman D, Mannstadt M, Marcocci C. Physiology of the Calcium-Parathyroid Hormone-Vitamin D Axis. *Front Horm Res*. 2018;50:1-13. doi: 10.1159/000486060.
- Weaver CM, Heaney RP. *Calcium. Modern Nutrition in Health and Disease*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *New Engl J Med*. 2007; 357: 266–81.
- Hosseini-nezhad A, Spira A, Holick MF. Influence of vitamin D status and vitamin D-3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial. *PLoS One* 2013; 8. doi 10.1371/journal.pone.0058725.
- van der Meijden K, Bakker AD, van Essen HW, Heijboer AC, Schulten EA, Lips P, et al. Mechanical loading and the synthesis of 1,25(OH)(2)D in primary human osteoblasts. *J Steroid Biochem*. 2016; 156: 32–9.
- Cashman KD, Hayes A, Galvin K, Merkel J, Jones G, Kaufmann M, et al., Significance of serum 24,25-dihydroxyvitamin D in the assessment of Vitamin D status: a double-edged sword? *Clin Chem*. 2015; 61: 636–45.
- Jones G. Extrarenal vitamin D activation and interactions between vitamin D-2, vitamin D-3, and Vitamin D analogs. *Annu Rev Nutr*. 2013; 33: 23–44.
- Zehnder D, Bland R, Williams MC, McNinch MW, Howie AJ, Stewart PM, Hewison M. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin D(3)-1 α hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86:888–94.
- Makin G, Lohnes D, Byford V, Ray R, Jones G. Target cell metabolism of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 to calcitric acid. Evidence for a pathway in kidney and bone involving 24-oxidation. *Biochem J*. 1989; 262:173–80.
- Lohnes D, Jones G. Further metabolism of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 in target cells. *J Nutr Sci Vitaminol*. 1992: 75–78.
- Adams JS, Hewison M. Extrarenal expression of the 25-hydroxyvitamin D1-hydroxylase. *Arch Biochem Biophys*. 2012; 523: 95–102.
- Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW, Grant WB, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-A review of recent evidence. *Autoimmun Rev*. 2013; 12: 976–89.
- Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, Plebani M, Shoenfeld Y, Wang TJ, et al. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev*. 2010; 9: 709–15.
- Wimalawansa SJ. Non-musculoskeletal benefits of vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018; 175: 60–81.
- Antico A, Tampoia M, Tozzoli R, Bizzaro N. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2012; 12: 127–36.
- Harant H, Andrew PJ, Reddy GS, Foglar E, Lindley IJD. 1 α , 25- dihydroxyvitamin D-3 and a variety of its natural metabolites transcriptionally repress nuclear-factor-kappa B-mediated interleukin-8 gene expression. *Eur J Biochem*. 1997; 250: 63–71.
- Sabetta JR, DePetrillo P, Cipriani RJ, Smardin J, Burns LA, Landry ML.

- Serum 25-hydroxyvitamin D and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults, *PLoS One*. 2010; 5: e11088. doi: 10.1371/journal.pone.0011088.
29. Bergman P, Norlin AC, Hansen S, Rekha RS, Agerberth B, BjörkhemBergman L, et al. Vitamin D3 supplementation in patients with frequent respiratory tract infections: a randomised and double-blind intervention study. *BMJ Open* 2012; 2. e001663. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001663.
 30. Norlin AC, Hansen S, Wahren-Borgström E, Granert C, BjörkhemBergman L, Bergman P. Vitamin D3 supplementation and antibiotic consumption - results from a prospective, observational study at an immune-deficiency unit in Sweden. *PLoS One* 2016; 11: e0163451. doi: 10.1371/journal.pone.0163451.
 31. 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: 726–76.
 32. Swami S, Krishnan AV, Williams J, Aggarwal A, Albertelli MA, Horst RL, et al. Vitamin D mitigates the adverse effects of obesity on breast cancer in mice. *Endocr Relat Cancer* 2016; 23:251– 64.
 33. Aggarwal A, Feldman D, Feldman BJ. Identification of tumorautonomous and indirect effects of vitamin D action that inhibit breast cancer growth and tumor progression. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018; 177:155–8.
 34. Ferrer-Mayorga G, Larriba MJ, Crespo P, Muñoz A. Mechanisms of action of vitamin D in colon cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019; 185:1–6.
 35. Sherman MH, Yu RT, Engle DD, Ding N, Atkins AR, Tiriác H, et al. Vitamin D receptor-mediated stromal reprogramming suppresses pancreatitis and enhances pancreatic cancer therapy. *Cell*. 2014; 159: 80–93.
 36. Bouillon R. Extra-skeletal effects of Vitamin D. Giustina A, Bilezikian JP, editors. *Vitamin D in Clinical Medicine*. *Front Horm Res*. 2018; 50: 72-88.



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Artigo

Genética da Vitamina D



Manuel Bicho ^{a,*}, Joana Ferreira ^a

^aLaboratório de Genética, Grupo Ecogenética e Saúde Humana do Instituto de Saúde Ambiental (ISAMB), Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa. Instituto de Investigação Científica Bento da Rocha Cabral (IICBRC), Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2023-05-01

Accepted/Aceite: 2023-07-31

Publicado / Published: 2023-09-18

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Análise da Randomização Mendeliana;
Deficiência de Vitamina D/genética;
Vitamina D/genética.

Keywords:

Mendelian Randomization Analysis;
Vitamin D/genetics;
Vitamin D Deficiency/genetics.

R E S U M O

A variação dos níveis plasmáticos circulantes de 25-OH-vitamina D depende, entre outros, de fatores genéticos envolvidos no seu metabolismo e mecanismo de ação.

Estudos de Genome Wide Association (GWAS) têm identificado variantes genéticas associadas ao risco de insuficiência de 25(OH)D3.

Mais recentemente foi proposto um método alternativo baseado na aleatorização mendeliana de forma a colmatar problemas de epidemiologia clássica, como o confundimento, a causalidade reversa, vieses de relato e outros. No entanto, também esta abordagem apresenta problemas como a estratificação, o desequilíbrio de ligação, a heterogeneidade e a influência da epigenética.

Vitamin D Genetics

A B S T R A C T

The variation of circulating plasma levels of 25-OH-vitamin D depends, among others, on genetic factors involved in its metabolism and mechanism of action.

Studies by the Genome Wide Association (GWAS) have identified genetic variants associated with the risk of 25(OH)D3 insufficiency.

More recently, an alternative method based on Mendelian randomization has been proposed in order to overcome problems of classical epidemiology, such as confounding, reverse causality, reporting biases and others. However, this approach also presents problems such as stratification, linkage imbalance, heterogeneity and the influence of epigenetics.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: manuelbicho@medicina.ulisboa.pt (Manuel Bicho)

Avenida Professor Egas Moniz MB, 1649-028 Lisboa, Portugal



Artigo

Metodologia de Doseamento e Níveis Séricos de Suficiência da Vitamina D



Bruno Bouça ^{a,*}, Conceição Godinho ^b, Paula Bogalho ^a

^a Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central (CHULC), Lisboa, Portugal

^b Serviço de Patologia Clínica do CHULC, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2023-03-31

Accepted/Aceite: 2023-04-05

Publicado / Published: 2023-09-18

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Vitamina D;

25(OH)D;

Programa de padronização;

Certificação de qualidade.

Keywords:

Vitamin D;

25(OH)D;

Standardization Program;

Quality certification.

R E S U M O

A variabilidade de resultados entre as diferentes técnicas de doseamento da vitamina D, resultam de diferentes graus de precisão, especificidade, afinidades para as formas circulantes bem como doseamento de metabolitos inativos. O doseamento da 25(OH)D é o que traduz mais fielmente o estado de suficiência de vitamina D, sendo o que é avaliado na prática clínica.

O programa de padronização da vitamina D, do U.S. National Institutes of Health (ODS-NIH), permitiu reduzir a variabilidade de resultados entre métodos e promover certificação de qualidade para laboratórios de patologia clínica.

Recomendações europeias definem deficiência em vitamina D para valores de 25(OH)D < 20 ng/mL, de insuficiência para valores entre 20-29 ng/mL e de suficiência para valores entre 30-50 ng/mL. Nos laboratórios de patologia clínica os doseamentos de 25(OH)D são geralmente automatizados e realizados por imunoensaio, embora as de maior precisão sejam as de cromatografia líquida.

Laboratory Methodology for Vitamin D Measuring and Serum Levels of Sufficiency

A B S T R A C T

The variability of results between different techniques for vitamin D measuring, results from different degrees of precision, specificity, affinities for circulating forms as well as measuring inactive metabolites. The measurement of 25(OH)D is what most faithfully translates the status of vitamin D sufficiency, which is the most used in clinical practice.

The U.S. Vitamin D Standardization Program National Institutes of Health (ODS-NIH) aimed reducing the variability of results between methods and promote quality certification for clinical pathology laboratories.

European recommendations define vitamin D deficiency for values of 25(OH)D < 20 ng/mL, insufficiency for values between 20-29 ng/mL and sufficiency for values between 30-50 ng/mL. In clinical pathology laboratories, 25(OH)D measurements are generally automated and by immunoassays, although the most accurate are liquid chromatography.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: bruno.bouc@hotmail.com (Bruno Bouça)

Rua da Beneficência 8, 1050-099 Lisboa, Portugal

Introdução

Os doseamentos séricos de vitamina D, têm grande variabilidade, entre os diversos métodos laboratoriais disponíveis.¹ Muitos estudos de investigação clínica sobre a associação entre níveis de vitamina D e a incidência de algumas patologias (neoplasias, doenças cardiovasculares e diabetes *mellitus*)²⁻⁴ nem sempre foram concordantes, também por este motivo. Cada técnica laboratorial disponível é caracterizada por um grau de precisão e especificidade diferente das restantes. As técnicas de doseamento têm por afinidades diferentes para cada uma das formas circulantes de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) — 25(OH)D₂, 25(OH)D₃, formas ligadas a proteínas e formas livres.⁵

Doseamento da Vitamina D

Na prática clínica, o metabolito da vitamina D geralmente doseado é a 25(OH)D, determinado a partir da concentração agregada de 25-hidroxivitamina D₃ e 25-hidroxivitamina D₂. A 25(OH)D é convertida na forma biologicamente ativa — 1,25-dihidroxivitamina D (1,25(OH)₂D ou calcitriol) — posteriormente catabolizada em diversos compostos.⁶ Apenas a 25(OH)D e a 1,25(OH)₂D têm significado clínico, sendo que a 25(OH)D é a mais relevante para decisões terapêuticas.^{7,8} A maior parte da 25(OH)D circulante está ligada às proteínas de ligação da vitamina D (VDBP) e apenas uma pequena quantidade circula sob a forma livre.⁹

Embora a 1,25(OH)₂D seja a forma ativa da vitamina D, o seu doseamento não reflete o equilíbrio homeostático do seu metabolismo. Isto deve-se à curta semivida da 1,25(OH)₂D (4-6 horas) e dos níveis circulantes serem muito menores que os da 25(OH)D, que tem uma semivida de 2-3 semanas.^{5,10,11} Por outro lado, à medida que um indivíduo se torna deficiente em vitamina D, há redução na absorção intestinal de cálcio, o que faz diminuir o cálcio ionizado transitoriamente. Face a este défice, ocorre aumento da produção e secreção de PTH, pelas glândulas paratiroides.^{10,11} A elevação da PTH induz aumento da reabsorção tubular de cálcio a nível renal, mobilização do cálcio do esqueleto e estimulação da produção renal de 1,25(OH)₂D. À medida que se desenvolve deficiência de vitamina D, o aumento dos níveis de PTH pode passar a induzir níveis séricos normais ou até elevados de 1,25(OH)₂D, tornando o seu doseamento inútil, como método de quantificação do status da vitamina D.^{11,12}

Em 2011, foram publicadas *guidelines* para a prática clínica da Endocrine Society, definindo os níveis séricos para diagnóstico de deficiência, insuficiência e suficiência de vitamina D.¹² Nas recomendações europeias da *Central and Eastern European Expert Consensus Statement* (CEEC), a deficiência em vitamina D é definida para valores de 25(OH)D inferiores a 20 ng/mL, os de insuficiência para valores entre 20-29 ng/mL e os de suficiência para valores entre 30-50 ng/mL.¹³

Alguns autores sugerem que o ponto de corte ideal de diagnóstico de insuficiência, pode beneficiar em ser diferente de acordo com a doença subjacente. O risco de intoxicação por vitamina D foi definido na CEEC, para níveis de 25(OH)D superiores a 100 ng/mL, que se associam a risco de hipercalcemia, hipercalcúria e hiperfosfatemia.^{13,14}

Perante a grande variabilidade de métodos e valores utilizados, tornou-se importante estabelecer uma padronização internacional das técnicas laboratoriais, certificação de qualidade, bem como redefinição dos intervalos de referência de suficiência, deficiência e toxicidade para a 25(OH)D.

Técnicas Laboratoriais

Os métodos laboratoriais utilizados para dosear a vitamina D podem ser divididos em duas categorias principais:

- 1) Ensaios baseados na separação cromatográfica: Cromatografia líquida (LC) com deteção de raios ultravioletas (UV) e Cromatografia líquida-espectrometria de massa (LC-MS) ou espectrometria de massa em tandem (LC-MS/MS);
- 2) Imunoensaios (baseados na ligação de anticorpos ou proteínas): radioimunoensaios (RIA); imunoensaios de quimioluminescência (CLIA); ensaios imunoenzimáticos (EIA); ensaios de ligação competitiva de proteínas (CPB).¹⁵

A principal vantagem dos métodos cromatográficos é a separação e quantificação eficiente de metabolitos estruturalmente semelhantes, no entanto são muito laboriosos, exigem diferenciação técnica dos recursos humanos, pelo que o custo por teste é mais elevado que o dos imunoensaios.¹⁶⁻¹⁹ Na prática clínica, os ensaios mais utilizados são RIA e CLIA.²⁰ Nos últimos anos, tem havido uma preferência muito significativa pelos imunoensaios de quimioluminescência, por serem facilmente automatizados e estarem disponíveis na maioria das plataformas analíticas, permitindo obter rapidamente resultados, com elevada sensibilidade para deteção de deficiência grave em vitamina D.^{15,20}

Padronização e Certificação de Qualidade

As dificuldades na determinação da vitamina D podem conduzir a discrepância entre resultados dependentes dos métodos de doseamento.²¹ Estas dificuldades são resultantes de: 1) afinidades diversas para cada forma circulantes de vitamina D (a maioria da 25(OH)D está ligada às proteínas de ligação da vitamina D (VDBP) e apenas uma pequena quantidade circula na forma livre); 2) afinidades diferentes entre métodos para quantificação das diversas formas circulantes; 3) fatores de ordem técnica. Os principais fatores de ordem técnica, responsáveis pela variabilidade nos resultados devem-se a: diferentes métodos de extração, especificidade dos anticorpos diversa para as diferentes formas de vitamina D, reação cruzada dos anticorpos com epímeros e/ou metabolitos inativos da vitamina D, presença de compostos isobáricos e efeito matriz.^{15,22,23}

Perante estas dificuldades, em 2010 o Office of Dietary Supplements (ODS) of the U.S. National Institutes of Health (NIH) elaborou o “*Vitamin D Standardization Programme (VDSP)*”, com o objetivo de promover a padronização e reduzir a variabilidade entre métodos.^{16,24-26}

O principal objetivo do VDSP foi promover a estandardização de todos os métodos existentes de forma a melhorar a performance entre eles. Outros objetivos incluíram: definição dos metabolitos a dosear (25(OH) D₃ + 25(OH) D₂) e das unidades utilizar (nmol/L e ng/mL); desenvolvimento de método e padrões de referência; definição de níveis de performance analítica; criação Programa de Estandarização e Certificação (VDSCP) e de avaliação externa da Qualidade.²⁴⁻²⁶ O método de referência adotado foi cromatografia líquida de diluição de isótopos, com espectrometria de massa em tandem.¹⁷

Os testes dos fabricantes e os laboratórios clínicos (utilizados finais) candidatos à obtenção anual de Certificado VDSCP-CDC (Programa de Padronização e Certificação do CDC) passaram a ter obrigação de cumprir os seguintes critérios de *performance*: Bias ≤ 5,0% e CV < 10%.^{18,27}

Num estudo publicado em 2017, foi demonstrado que o processo de padronização permanece ainda desafiador.²⁸ Há uma

variabilidade substancial entre resultados dos diferentes métodos automatizados laboratoriais, em soros de indivíduos saudáveis e uma variação ainda mais evidente nas amostras de doentes com várias patologias.²⁹ É provável que esta variação seja causada por concentrações distintas de potenciais confundidores (como as de VDBP) entre soros de pacientes e soros de indivíduos saudáveis. Estes fatos originaram dúvidas sobre o atual método de obtenção de material de referência (de um único dador saudável), utilizado nas metodologias automatizadas e padronizadas, ser o mais adequado para usar como referência, em doseamentos de indivíduos doentes.^{28,30}

Num estudo de 2021, foram avaliadas 50 amostras de soro, utilizando 11 imunoenaios e um ensaio de cromatografia líquida de espectrometria de massa em tandem. Neste estudo, todos os 12 ensaios alcançaram $\leq 10\%$ CV, mas apenas 9 alcançaram $\leq \pm 5\%$ de bias e em 10 imunoenaios verificaram-se alterações nos resultados, para as amostras com altas concentrações de 25(OH)D₂.³¹

Conclusão

Entre as técnicas laboratoriais de doseamento da vitamina D, existe uma variabilidade de resultados, por diferentes graus de precisão, especificidade e afinidades diferentes para as várias formas circulantes de vitamina D. De forma a ultrapassar estas dificuldades, foi elaborado o documento “*Vitamin D Standardization Programme (VDSP)*” que padroniza os resultados, de forma a serem comparáveis e define critérios de qualidade, sendo a atribuição de Certificação de qualidade para cada laboratório de Patologia Clínica efetuada por entidade externa. O doseamento de 25(OH)D, é o recomendado na prática clínica, dado ser mais estável e traduzir melhor o metabolismo da vitamina D. Após a adoção do programa VDSP houve uma definição por parte de várias organizações internacionais de valores de deficiência, insuficiência, suficiência e de toxicidade para a vitamina D. Para as entidades europeias os valores definidos foram: <20 ng/mL (deficiência), 20-29 ng/mL (insuficiência), 30-50 ng/mL (suficiência) e >100 ng/mL para risco de toxicidade.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

BB: Definição da estrutura do artigo e elaboração do texto incluindo bibliografia.

CG: Elaboração do texto nas áreas técnicas e metodologias dos doseamentos laboratoriais e sugestão de bibliografia.

PB: Redefinição da estrutura do artigo e elaboração do texto incluindo bibliografia.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio o bolsa ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

- Mácová L, Bicíková M. Vitamin D: Current Challenges between the Laboratory and Clinical Practice. *Nutrients*. 2021;13:1758. doi: 10.3390/nu13061758
- Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:1586-91. doi: 10.1093/ajcn/85.6.1586.
- Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr*. 2004;79:362-71. doi: 10.1093/ajcn/79.3.362
- Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc*. 2006;81:353-73. doi: 10.4065/81.3.353
- Le Goff C, Cavalier E, Souberbielle JC, González-Antuña A, Delvin E. Measurement of circulating 25-hydroxyvitamin D: A historical review. *Pract Lab Med*. 2015;2:1-14. doi: 10.1016/j.plabm.2015.04.001
- Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. Washington: National Academies Press; 2011
- Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol*. 2009;19:73-8. doi: 10.1016/j.annepidem.2007.12.001
- Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. *Mayo Clin Proc*. 2010;85:752-7; quiz 757-8. doi: 10.4065/mcp.2010.0138
- Ying HQ, Sun HL, He BS, Pan YQ, Wang F, Deng QW, et al. Circulating vitamin D binding protein, total, free and bioavailable 25-hydroxyvitamin D and risk of colorectal cancer. *Sci Rep*. 2015;5:7956. doi: 10.1038/srep07956
- Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. In: DeGroot LJ, Jameson JL, editors. *Endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p. 1009-28
- Brown EM, Gamba G, Riccardi D, Lombardi M, Butters R, Kifor O, et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca(2+)-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature*. 1993;366:575-80. doi: 10.1038/366575a0
- 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;96:1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385
- Pludowski P, Takacs I, Boyanov M, Belaya Z, Diaconu CC, Mokhort T, et al. Clinical Practice in the Prevention, Diagnosis and Treatment of Vitamin D Deficiency: A Central and Eastern European Expert Consensus Statement. *Nutrients*. 2022;14:1483. doi: 10.3390/nu14071483
- Hollis BW. Assessment and interpretation of circulating 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D in the clinical environment. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39:271-86. doi: 10.1016/j.ecl.2010.02.012
- Schmidt JA. Measurement of 25-hydroxyvitamin D revisited. *Clin Chem*. 2006;52:2304-5; author reply 2305-6. doi: 10.1373/clinchem.2006.075226
- Yetley EA, Pfeiffer CM, Schleicher RL, Phinney KW, Lacher DA, Christakos S, et al. Vitamin D Roundtable on the NHANES Monitoring of Serum 25(OH)D: Assay Challenges and Options for Resolving Them. NHANES monitoring of serum 25-hydroxyvitamin D: a roundtable summary. *J Nutr*. 2010;140:2030S-45S. doi: 10.3945/jn.110.121483
- Chen H, McCoy LF, Schleicher RL, Pfeiffer CM. Measurement of 25-hydroxyvitamin D₃ (25OHD₃) and 25-hydroxyvitamin D₂ (25OHD₂) in human serum using liquid chromatography-tandem mass spectrometry and its comparison to a radioimmunoassay method. *Clin Chim Acta*. 2008;391:6-12. doi: 10.1016/j.cca.2008.01.017
- de la Hunty A, Wallace AM, Gibson S, Viljakainen H, Lamberg-Allardt C, Ashwell M. UK Food Standards Agency Workshop Consensus Report: the choice of method for measuring 25-hydroxyvitamin D to estimate vitamin D status for the UK National Diet and Nutrition Survey. *Br J Nutr*. 2010;104:612-9. doi: 10.1017/S000711451000214X
- Arneson WL, Arneson DL. Current Methods for Routine Clinical Laboratory Testing of Vitamin D Levels. *Lab Med*. 2013; 44:e38-e42.

- Doi: 10.1309/lmonqzq27tin7xfs
20. Stokes CS, Lammert F, Volmer DA. Analytical Methods for Quantification of Vitamin D and Implications for Research and Clinical Practice. *Anticancer Res.* 2018;38:1137-44. doi: 10.21873/anticancer.12332
 21. Wallace AM, Gibson S, de la Hunty A, Lamberg-Allardt C, Ashwell M. Measurement of 25-hydroxyvitamin D in the clinical laboratory: current procedures, performance characteristics and limitations. *Steroids.* 2010;75:477-88. doi: 10.1016/j.steroids.2010.02.012
 22. Lanteri P, Lombardi G, Colombini A, Banfi G. Vitamin D in exercise: Physiologic and analytical concerns. *Clin Chim Acta.* 2013;415: 45–53. doi.org/10.1016/j.cca.2012.09.004
 23. Jones G. Interpreting vitamin D assay results: proceed with caution. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015 6;10:331-4. doi: 10.2215/CJN.05490614
 24. Tai SS, Bedner M, Phinney KW. Development of a candidate reference measurement procedure for the determination of 25-hydroxyvitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D2 in human serum using isotope-dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Chem.* 2010;82:1942-8. doi: 10.1021/ac9026862
 25. Stepman HCM, Vanderroost A, Van Uytvanghe K, Thienpont LM. Candidate reference measurement procedure for serum 25-hydroxyvitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D2 by using isotope-dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chem.* 2011;53:441–8.
 26. Mineva EM, Schleicher RL, Chaudhary-Webb M, Maw KL, Botelho JC, Vesper HW , et al. A candidate reference measurement procedure for quantifying serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D(3) and 25-hydroxyvitamin D(2) using isotope-dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Anal Bioanal Chem.* 2015;407:5615-24. doi: 10.1007/s00216-015-8733-z.
 27. Centers for Disease Control and Prevention (CDC 24/7). Laboratory Quality Assurance and Standardization Programs: Vitamine D Standardization – Certification Program. 2017 July. Available from: https://www.cdc.gov/labstandards/vdscp_procedures.html.
 28. Elsenberg EH, ten Boekel E, Huijgen H, Heijboer AC. Standardization of automated 25-hydroxyvitamin D assays: How successful is it? *Clin Biochem.* 2017;50:1126-30. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.06.011
 29. Ferrari D, Lombardi G, Banfi G. Concerning the vitamin D reference range: pre-analytical and analytical variability of vitamin D measurement. *Biochem Med.* 2017;27:030501. doi: 10.11613/BM.2017.030501
 30. Binkley N, Dawson-Hughes B, Durazo-Arvizu R, Thamm M, Tian L, Merkel JM, et al. Vitamin D measurement standardization: The way out of the chaos. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;173:117-21. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.12.002
 31. Wise SA, Camara JE, Sempos CT, Lukas P, Le Goff C, Peeters S, et al. Vitamin D Standardization Program (VDSP) intralaboratory study for the assessment of 25-hydroxyvitamin D assay variability and bias. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2021 Sep;212:105917. doi: 10.1016/j.jsbmb.2021.105917



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Artigo

Definição e Factores de Risco de Inadequação e Indicações para Doseamento da Vitamina D



Ana Pires Gonçalves ^{a,*}, Cátia Ferrinho ^b

^a Serviço de Endocrinologia, Centro Hospitalar e Universitário do Algarve, Portugal

^b Serviço de Endocrinologia, Hospital Amato Lusitano, Unidade Local de Saúde de Castelo Branco, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2023-05-01

Accepted/Aceite: 2023-07-31

Publicado / Published: 2023-09-18

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Deficiência de Vitamina D;
Doseamento de Vitamina D;
Estado de Vitamina D;
25-Hidroxivitamina D.

Keywords:

25-Hydroxyvitamin D;
Vitamin D Deficiency;
Vitamin D Screening;
Vitamin D Status.

R E S U M O

A definição de estado de vitamina D ainda não é consensual. Com base em critérios de saúde óssea, a generalidade dos grupos de trabalho concorda que uma concentração de 25-hidroxivitamina D sérica inferior a 20 ng/mL (50 nmol/L) nos adultos e inferior a 12 ng/mL (30 nmol/L) nas crianças corresponde a um estado de deficiência de vitamina D. No entanto, mantém-se o debate sobre o estado ótimo de vitamina D.

A prevalência da deficiência de vitamina D em Portugal foi estimada em 66,6% da população, contudo o rastreio universal não é recomendado. O doseamento de 25-hidroxivitamina D está indicado em todas as faixas etárias apenas em indivíduos com fatores de risco, história prévia de deficiência de vitamina D, condições de saúde ou exames sugestivos de deficiência de vitamina D. Entre os fatores de risco destacam, nos adultos indivíduos com mais de 65 anos internados ou residentes em lares e nas crianças deficiência materna vitamina D, prematuridade e aleitamento materno exclusivo.

Definition and Risk Factors for Inadequacy and Indications for Vitamin D Measurement

A B S T R A C T

Vitamin D status is based on bone health criteria, but there is no consensus about optimal level of 25-hydroxyvitamin D. However, most working groups agree with serum 25-hydroxyvitamin D concentration less than 20 ng/mL (50 nmol/L) in adults and less than 12 ng/mL (30 nmol/L) in children corresponds to a state of vitamin D deficiency.

The prevalence of vitamin D deficiency in Portugal was estimated at 66.6% of the population, but universal screening is not recommended. Individuals with risk factors, previous history of vitamin D deficiency, health conditions or tests suggestive of vitamin D deficiency. Among the risk factors, in adults over 65 years of age hospitalized or residing in nursing homes and in children, maternal vitamin D deficiency, prematurity and exclusive breastfeeding.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: aa.pgoncalves@gmail.com (Ana Pires Gonçalves)

Avenida Anibal Cruz Guerreiro nº 7, piso 2, ap. 2.8, Faro,
8000-538 Faro, Portugal

Estado de Vitamina D

A deficiência de vitamina D é a síndrome causada por atuação inadequada de 1-25-OHvitamina D nos tecidos alvo. Atualmente, considera-se que o melhor indicador disponível do estado de vitamina D é a concentração (cc) sérica de 25OH-vitamina D (25OHvitD).¹

Um estado de vitamina D ótimo corresponde à concentração sérica de 25OHvitamina D que garante a 97,5% da população todos os benefícios desta hormona.^{1,2}

Os benefícios da Vitamina D podem ser sistematizados em duas categorias³:

- 1- Benefícios músculo-esqueléticos e da homeostase do cálcio;
- 2- Benefícios extra músculo-esqueléticos.

Os benefícios da vitamina D sobre a saúde esquelética e a homeostase do cálcio estão bem documentados em crianças e adultos por evidência reunida através de estudos controlados e randomizados.¹⁻⁸

No entanto não existe consenso sobre a concentração de 25OHvitamina D sérica necessária ou ótima para atingir esses benefícios.^{9,10}

Os principais critérios de saúde óssea usados para definir o estado de vitamina D baseiam-se na concentração necessária para a supressão máxima da PTH pela vitamina D, a produção renal adequada de 1,25-dihidroxitamina D (forma ativa) e a prevenção de raquitismo, osteomalacia e fraturas.¹⁻⁸

- Para a supressão máxima de PTH pela vitamina D de forma a evitar o hiperparatiroidismo secundário e consequente acentuação da perda de massa óssea, estimou-se um intervalo de valores de 25-hidroxitamina D entre 27,5 a 30 ng/mL (69 a 75 nmol/L);
- Para a produção renal adequada de 1,25-dihidroxitamina D e manutenção da absorção intestinal de cálcio dependente de vitamina D foi calculado uma concentração mínima de 4,4 ng/mL (11 nmol/L);
- O risco de raquitismo nas crianças e de osteomalacia nos adultos aumenta na presença de níveis de 25-hidroxitamina D inferiores a 8 - 12 ng/mL (20 - 30 nmol/L);
- Em estudos de suplementação com vitamina D controlados e aleatorizados, concentrações de 25-hidroxitamina D entre 28 a 40 ng/mL (70 a 99 nmol/L) permitiram reduzir o risco de fratura em adultos.

A associação entre a vitamina D e benefícios extra músculo-esqueléticos baseia-se em estudos epidemiológicos e por isso a maioria dos grupos de estudo considera que com a evidência atual ainda não é possível estabelecer ou excluir causalidade entre o estado de vitamina D e a saúde extra músculo-esquelética. Assim, existe grande controvérsia sobre os limiares de concentração sérica de 25OHvitaminaD que traduzem os diferentes estados de vitamina D.^{9,10}

Estado de Vitamina D na População Adulta

Em 2011, o National Academy of Medicine (anteriormente designado Institute of Medicine (IOM) e a Endocrine Society publicaram orientações dispares em relação à avaliação e tratamento da deficiência de vitamina D.^{1,4}

A generalidade dos grupos de trabalho é consensual a concluir que uma concentração de vitamina D sérica inferior a 20 ng/mL está associada a risco de raquitismo e osteomalacia, e estabelecem que concentrações inferiores a este limiar correspondem a um estado de deficiência de vitamina D.^{1-4, 9-13}

O IOM recomendou nível ótimo de concentração sérica de 25OHvitD de 20 ng/mL.⁴

As orientações da IOM foram emitidas no âmbito da saúde pública. Na revisão considerou apenas estudos que incluíam população geral saudável. No ponto de vista do IOM a evidência disponível sobre os benefícios extra músculo-esqueléticos é de má qualidade e insuficiente para motivar outra recomendação. Esta posição foi apoiada pela European Food Safety Authority (EFSA) em 2016, Scientific Advisory Committee on Nutrition (SAN) em 2016 e European Calcified Tissue Society (ECTS) em 2019.^{9,10}

A Endocrine Society recomendou um nível ótimo de concentração sérica de 25OHvitD de 30 ng/mL. Estas orientações foram publicadas no âmbito da prática clínica. Consideraram estudos que incluíam população saudável a par de cohorts de condições crónicas, e concluiu que níveis de 25OHvitD entre 21 e 29 ng/mL, representavam um estado de insuficiência de vitamina D.¹

Esta posição é suportada por outras entidades em relação a adultos, tais como a International Osteoporosis Foundation (IOF) em 2010, National Osteoporosis Foundation (NOF) em 2013, American Geriatrics Society (AGS) em 2014, sobretudo com base na diminuição do risco de quedas e fraturas, evidência que está bem estabelecida para idosos.¹³⁻¹⁵

Na Europa a definição de concentração ótima de 25OHvitamina D também é variável. Os países escandinavos (Dinamarca, Finlândia, Noruega, Suécia) bem como a Alemanha, Áustria e Suíça, estabeleceram como estado ótimo de vitamina D uma cc sérica de 25OHvitD acima de 20 ng/mL.¹⁶ Na Europa central, em acordo com a Endocrine Society, foi estabelecido os níveis entre 30 a 50 ng/mL como concentração de 25OHvitD ótima.¹²

Em adultos, existe um grande número de estudos epidemiológicos que indicam que o risco de cancro, doenças infecciosas, autoimunes e cardiovasculares é maior para níveis de 25OHvitamina D inferior a 20 ng/mL e que esse risco diminui com concentrações de 25OHvitamina D superiores. No entanto, os estudos randomizados disponíveis não suportam essa evidência.¹⁷⁻²¹

Adicionalmente, não existem estudos prospetivos que definam o nível de vitamina D ótimo para obter benefícios extra músculo-esqueléticos.¹⁹⁻²¹

Para a dificuldade em reunir o nível de evidência adequado que permita consenso tem contribuído:

- Complexidade da homeostase da vitamina D e estreita interação com outros fatores difíceis de controlar como níveis de cálcio, fósforo e magnésio.
- Fatores genéticos, como aqueles relacionados com a etnia, genótipo da proteína de ligação da vitamina D (DPB), variantes de enzimas e outros intervenientes importantes no metabolismo da vitamina D.
- Falhas na metodologia e no desenho dos estudos de intervenção nutricional, tais como não assegurar uma população deficiente em vitamina D, incluir amostras de dimensão reduzida, definir tempos de intervenção reduzidos, variabilidade nos “outcomes” definidos, variabilidade nos metabólitos medidos, falta de padronização dos ensaios laboratoriais, regimes de intervenção variáveis, etc.

Embora também não esteja consensualizado qual o limite superior de cc sérica de 25OHvitD, alguma evidência sugere que valores superiores a 50 ng/mL poderão estar associados a risco aumentado de fraturas em doentes tratados com elevadas doses de vitamina D.²²⁻²⁶

Entre a evidência disponível, são argumentos a favor de níveis de cc sérica de 25OHvitD entre 30-50 ng/mL:

- A evidência de segurança: esta concentração sérica não se associa a hipercalcemia ou hipercalcúria.

- O estudo de Priemel *et al*, que por análise histo morfológica em biópsia da crista ilíaca, demonstrou 26% de osteomalacia, sendo que em 21% a cc de 25OHvitD variava entre 21-29 ng/mL. No mesmo estudo, não se encontrou sinais de osteomalacia em indivíduos com cc de 25OHvitD superior a 30 ng/mL.²⁴

Adicionalmente, a ciência básica sugere-nos que o espectro de atividade do sistema endócrino da vitamina D seja amplo:

- O recetor da vitamina D é expresso universalmente nas células nucleadas;
- Cerca de 3% do genoma humano está sobre o controle da 1-25-OH-vitamina D;
- Pelo menos dez tecidos extra-renais expressam a 1-alfa-hidroxilase, o que sugere um efeito auto e parácrino.

Tendo em conta a controvérsia e enquanto se aguarda evidência mais robusta sobre a definição dos estados de vitamina D apresentamos a posição da Direção Geral de Saúde (DGS),¹¹ que, com base na evidência disponível a esta data apoiamos. A par, apresentamos também a posição da Endocrine Society (ES), Central and Eastern European Expert Consensus Statement (CEEC), Institute of Medicine (IOM) e International Osteoporosis Foundation (IOF).^{1,4,11-13}

Tabela 1. Definição de deficiência grave, deficiência, insuficiência e risco de toxicidade de vitamina D em população adulta segundo várias diretrizes.

Definição do status de vitamina D	DGS, CEEC, ES, IOF	IOM
	25-hidroxivitamina D	25-hidroxivitamina D
Deficiência grave ^a	< 10 ng/mL	< 12 ng/mL
Deficiência	< 20 ng/mL	< 20 ng/mL
Insuficiência	20 - 29 ng/mL	
Suficiência ^b	30 - 50 ng/mL	20 - 50 ng/mL
Risco de toxicidade	> 100 ng/mL	

^a Limiar associado ao risco de desenvolver raquitismo (crianças) ou osteomalacia (adultos). Se níveis < 12 ng/mL (< 30 nmol/L) sugere-se doseamento do cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, paratormona (PTH), ionograma, ureia, creatinina e anticorpo antitransglutaminase tecidual.

^b As diferenças para os níveis de vitamina D considerados suficientes comparando a Endocrine Society e o Institute of Medicine são em parte explicados pelas diferentes populações-alvo que abordaram: os indivíduos de alto risco (ES) versus a população em geral (IOM).

Abreviaturas: DGS, Direção-Geral de Saúde; CEEC, Central and Eastern European Expert Consensus Statement; ES, Endocrine Society; IOF, International Osteoporosis Foundation; IOM, Institute of Medicine.

Enquanto não for possível estabelecer consenso, consideramos importante na interpretação da concentração sérica de 25OHvitD integrar a informação sobre os fatores de risco clínicos individuais, bem como, nos casos apropriados, informação sobre os indicadores secundários do metabolismo ósseo, como a PTH sérica e fosfatase alcalina.

Estado de Vitamina D na População Pediátrica

A evidência disponível em população pediátrica é também insuficiente para determinar se um nível de 25OHvitD sérico superior a 30 ng/mL está consistentemente associado a benefício adicional de saúde, em particular a nível da população geral.

Em consequência, a American Society of Pediatrics (APP) e Pediatric Endocrine Society sugerem como nível ótimo uma concentração sérica de 25OHvitD superior a 20 ng/mL.^{27,28}

A literatura disponível sobre prevenção de fraturas ou aumento da massa óssea em crianças tem resultados muito heterogêneos. Enquanto que alguns estudos não encontram associação entre o nível de 25OHvitD e fraturas nem entre suplementação e preven-

ção de fraturas, outros, concluem que a incidência e gravidade de fratura aumenta mesmo em níveis entre 20 a 30 ng/mL.²⁹⁻³⁹

Na população pediátrica estudos epidemiológicos sugerem associação entre os níveis de vitamina D e uma variedade de condições extra músculo-esqueléticas, cuja causalidade ainda não foi determinada, incluído: condições imunológicas (exemplo, esclerose múltipla, diabetes *mellitus* tipo 1), doenças do humor e cardiovasculares. Em adolescentes nos Estados Unidos a deficiência de vitamina D foi associada a HTA, hiperglicemia, síndrome metabólica, mesmo controlando outros fatores como raça/etnia, IMC, estado socioeconómico, atividade física, infeções respiratórias superiores, alergias alimentares, asma, cáries dentárias.⁴⁰⁻⁴⁸

No entanto, tal como em população adulta, os estudos intervencionais falham em demonstrar efeito da suplementação de vitamina D na prevenção e melhoria destas condições extra músculo-esqueléticas.⁴⁹⁻⁵³

Os resultados heterogêneos dos estudos em população pediátrica são consequência dos mesmos fatores já enunciados para os adultos, e ainda explicados pelas diferentes características das crianças incluindo a idade, fase de crescimento e estado pubertário.

Em consequência, e enquanto nova evidência não permita esclarecer a controvérsia, sugerimos como critério diagnóstico de estado de vitamina D em crianças com base nos níveis de 25OHvitD:

- Suficiência de vitamina D: 20 a 100 ng/mL (50 to 250 nmol/L)
- Insuficiência de vitamina D: 12 to 20 ng/mL (30 to 50 nmol/L)
- Deficiência de vitamina D: <12 ng/mL (<30 nmol/L)

Esta recomendação está de acordo com as orientações da Pediatric Endocrine Society e Global Consensus Recommendations em 2016 e baseia-se nas seguintes observações^{51,52}:

- Crianças com concentração sérica de 25OHvitD < 16-18 ng/mL apresentam alterações radiológicas compatíveis com raquitismo e densidade mineral óssea diminuída bem como concentração sérica de fosfatase alcalina elevada;
- Existe pouca evidência a sugerir que a cc de 25OHvitD > 20 ng/mL melhore a absorção de cálcio, DMO ou outros “outcomes”, em oposição ao que acontece na população adulta.

No entanto, tal como outros grupos de especialista em metabolismo ósseo,^{49,50} recomendamos que em crianças de risco (versus população pediátrica saudável) com concentrações de 25OHvitD entre 20 – 30 ng/mL se proceda da seguinte forma:

- Avaliar a presença de fatores de risco acrescido, i.e., fatores de risco pré-natais e ingesta nutricional muito baixa.
- Complementar o estudo com indicadores secundários do estado de vitamina D, como a fosfatase alcalina e PTH.
- Proceder a suplementação de vitamina D nas crianças com fatores de risco acrescido ou em qualquer criança cujo estudo complementar sugira estado deficiente de vitamina D.

Nas restantes crianças e em particular naquelas com fatores de risco gerais, sugere-se:

- Reforçar as estratégias de prevenção de defeito de vitamina D, dirigidas quer às crianças e adolescentes quer às grávidas e mães em amamentação. Essas estratégias envolvem aconselhamento sobre ingesta de vitamina D e exposição solar.
- Manter vigilância periódica, privilegiando o rastreio nos meses de inverno e primavera;
- Iniciar suplementação apenas se a concentração sérica de 25OHvitD diminuir para níveis < 20 ng/mL.
- Nas crianças com critério para suplementação, e em particular naquelas com doenças crónicas (ex.: síndromes malabsortivas), sugere-se usar alvos terapêuticos superiores, i.e, a 30-40 ng/mL.

No futuro, é necessária mais investigação que permita elucidar sobre qual a concentração de 25OHvitD que traduz um estado de vitamina D ótimo, em crianças e adultos, para isso poderá contribuir:

- Estudos a envolver maiores populações pediátricas/adultos, e duração prolongada;
- A padronização dos ensaios de vitamina D;
- Investigação básica sobre os benefícios extra músculo-esqueléticos da vitamina D.

Indicações para Efetuar o Doseamento de Vitamina D

A prevalência da deficiência de vitamina D em Portugal foi estimada em 66,6%.⁵⁴ Apesar da grande maioria dos portugueses terem deficiência de vitamina D, a maioria dos especialistas concorda que não é necessário realizar rastreio na população geral e grávidas, estando reservado a grupos de alto risco para deficiência de vitamina D.^{1,11,55}

Seguidamente apresentamos as indicações e fatores de risco para a população adulta e pediátrica que justificam o doseamento de 25OHvitD.

População Adulta

- Indivíduos com mais de 65 anos internados ou residentes em lares;
- Indivíduos com fatores de risco para deficiência ou insuficiência de vitamina D:
 - Exposição solar limitada (pigmentação cutânea, pouco tempo de exterior, barreiras para UVB como protetor solar e vestuário, latitude e estação);
 - Dieta pobre em vitamina D (principais fontes de vitamina D: peixes gordos (salmão, sardinha, cavala), óleo de fígado de bacalhau, vísceras e gema de ovo);
 - Síndrome de má absorção alimentar (ex. *bypass* gástrico, doença celíaca, doença inflamatória intestinal)
 - Obesidade
 - Insuficiência renal crónica
 - Insuficiência hepática
 - Fármacos que interferem com o metabolismo da vitamina D:
 - Anticonvulsivos e antiretrovirais usados para tratamento da infeção a VIH, diminuem o metabolismo da 25OHvitD em 1-25-OHvitD;
 - Glicocorticoides inibem a absorção intestinal de cálcio dependente da vitamina;
 - O cetoconazol e outros antifúngicos bloqueiam a 1-hidroxilação da 25OHvitamina á forma ativa.
 - Doenças genéticas que interferem com o metabolismo da vitamina D:
 - Deficiência da 1-alfa-hidroxilase, também conhecida como raquitismo dependente da vitamina D tipo 1A (MIM #264700);
 - Deficiência de 25 hidroxilase, também conhecida como raquitismo dependente da vitamina D tipo 1B (MIM #600081);
 - Resistência hereditária à vitamina D, em resultado de mutação inativadora do gene do recetor da vitamina D, também conhecido por raquitismo tipo 2A (MIM #27740));
- Indivíduos com história prévia de deficiência de vitamina D.
- Indivíduos com condições de saúde ou exames sugestivos

de deficiência de vitamina D:

- Raquitismo ou osteomalacia
- Osteoporose
- Baixa excreção urinária de cálcio na urina de 24 horas
- Elevação do nível de PTH ou fosfatase alcalina óssea
- Hipocalcemia e/ ou hipofosfatemia
- Fraturas não-traumáticas

População Pediátrica

Os fatores de risco sistematizam-se em:

A. Fatores de risco pré-natais

A vitamina D é transferida da mãe para o feto através da placenta. A 25OHvitD é convertida a 1-25OHvitD na placenta e rins maternos. No terceiro trimestre ocorre a mineralização do esqueleto fetal.

- Deficiência de vitamina D materna
- Prematuridade. As crianças prematuras têm menos tempo para criar reservas de vitamina D e apresentam esqueleto com mineralização incompleta, havendo risco de raquitismo.⁵⁶

B. Fatores de risco comuns

Todos os enunciados para os adultos e ainda aqueles sob aleitamento materno exclusivo (o leite materno tem baixo conteúdo de vitamina D, sendo que em mães com estado suficiente de vitamina D, por 750 mL de leite materno existe cerca de 10-40 UI (0,25-1 ug/dia) de vitamina D).⁵⁶⁻⁶⁰

Tal como na população adulta não está recomendado o rastreio universal. Assim, devem ser rastreados apenas os indivíduos sintomáticos e grupos de risco.

Grupos de Risco Pediátricos

- Crianças prematuras ou em aleitamento materno exclusivo e com aporte de vitD < 400 UI/dia. O rastreio é feito em consulta de rotina no momento em que se identifica o fator de risco e se o estado de vitamina D for suficiente não é repetido, a menos que se identifiquem novos fatores de risco.⁶⁰⁻⁶³
- Crianças com pele de pigmentação escura e a viver em latitude elevada ou crianças com baixa ingestão de vitD. O rastreio deverá ser feito preferencialmente no inverno ou primavera.⁶⁴
- Crianças com imobilização prolongada.
- Adolescentes em amenorreia, grávidas ou em amamentação.
- Crianças com sinais e sintomas inespecíficos⁶³:
Sintomas e sinais inespecíficos: atraso no crescimento, atrasos no desenvolvimento motor, irritabilidade.
Fosfatase alcalina (FAL) elevada para a idade, em particular:
 - Neonatos com FAL > 500 UI/L;
 - Crianças até aos 9 anos com FAL > 1000 UI/L.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

Os autores contribuíram igualmente para o artigo. The authors contributed to the manuscript equally.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por

nenhum subsídio o bolsa ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

- Holick M, Binkley N, Bischoff-Ferrari H, Gordon C, Hanley D, Heaney R et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1911-30.
- Ramasamy I. Vitamin D Metabolism and Guidelines for Vitamin D Supplementation. *Clin Biochem Rev.* 2020;41:103-126.
- Dawson-Hughes B. Vitamin D deficiency in adults: Definition, clinical manifestations, and treatment. 2022 UpToDate.[consultado Jan 2023] Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/vitamin-d-deficiency-in-adults-definition-clinical-manifestations-and-treatment>
- Ross A, Manson J, Abrams S, Aloia J, Brannon P, Clinton S, et al. Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D. 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;96:53-58.
- Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med.* 1997; 337:670.
- Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, 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.
- Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ.* 2003; 326:469.
- Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010; 303:1815.
- Bouillon R, Rosen C. The IOM-Endocrine Society Controversy on Recommended Vitamin D Targets. *Vitamin D.* 2018:1065-89.
- Giustina A, Adler R, Binkley N, Bouillon R, Ebeling P, Lazaretti-Castro M et al. Controversies in Vitamin D: Summary Statement From an International Conference. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;104:234-240.
- Direção Geral de Saúde. Prevenção e Tratamento da Deficiência de Vitamina D. Norma nº 004/2019. Lisboa: DGS; 2019.
- Pludowski P, Takacs I, Boyanov M, Belaya Z, Diaconu C, Mokhort T, et al. Clinical Practice in the Prevention, Diagnosis and Treatment of Vitamin D Deficiency: A Central and Eastern European Expert Consensus Statement. *Nutrients.* 2022;14:1483.
- Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int.* 2010;21:1151.
- American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62:147.
- Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis [published correction appears in *Osteoporos Int.* 2015;26:2045-7]. *Osteoporos Int.* 2014;25:2359-81. doi:10.1007/s00198-014-2794-2
- Vieth R. What is the optimal vitamin D status for health? *Prog Biophys Mol Biol.* 2006; 92:26.
- IARC. Vitamin D and Cancer. IARC Working Group Reports Vol.5, International Agency for research on Cancer, Lyon. November 2008. [consultado Jan 2023] Disponível em:http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk5/Report_VitD.pdf
- Bouillon R, Van Schoor NM, Gielen E, et al. Optimal vitamin D status: a critical analysis on the basis of evidence-based medicine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98:E1283.
- Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr ver.* 2012; 33:456.
- Kupferschmidt K. Uncertain verdict as vitamin D goes on trial. *Science.* 2012; 337:1476.
- Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, et al. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev.* 2019; 40:1109.
- Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010; 303:1815.
- Priemel M, von Domarus C, Klatte TO, Kessler S, Schlie J, Meier S, et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res.* 2010;25:305-12. doi: 10.1359/jbmr.090728.
- Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism and action to clinical applications. In: Jameson JL, De Groot LJ, editors. *Endocrinology.* Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. Vol 1, p.1089.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357:266.
- Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev.* 2008; 29:726.
- Misra M, Pacaud D, Petryk A, et al. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics.* 2008;122:398-417.
- Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 2008;122:1142-52.
- Liu T, Wang E, Li Q, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in Chinese children with upper limb fractures. *Genes Dis.* 2020;7:408-13.
- Karpinski M, Galicka A, Milewski R, et al. Association between Vitamin D receptor polymorphism and serum Vitamin D levels in children with low-energy fractures. *J Am Coll Nutr.* 2017;36:64-71.
- Hosseinzadeh P, Mohseni M, Minaie A, et al. Vitamin D status in children with forearm fractures: incidence and risk factors. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev.* 2020;4:e20.00150-5.
- Thompson RM, Dean DM, Goldberg S, et al. Vitamin D insufficiency and fracture risk in urban children. *J Pediatr Orthop.* 2017;37:368-73.
- Minkowitz B, Cerame B, Poletick E, et al. Low Vitamin D levels are associated with need for surgical correction of pediatric fractures. *J Pediatr Orthop.* 2017;37:23-9.
- Schilling S, Wood JN, Levine MA, et al. Vitamin D status in abused and nonabused children younger than 2 years old with fractures. *Pediatrics.* 2011;127:835-41.
- Perez-Rossello JM, Feldman HA, Kleinman PK, et al. Rachitic changes, demineralization, and fracture risk in healthy infants and toddlers with vitamin D deficiency. *Radiology.* 2012;262:234-41.
- Ceroni D, Anderson De La Llana R, Martin X, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in Swiss teenagers with appendicular fractures: a prospective study of 100 cases. *J Child Orthop.* 2012;6:497-503.
- Ramirez N, Ortiz-Fullana JL, Arciniegas N, et al. Vitamin D levels and fracture risk among Hispanic children. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2019;29:531-6.
- Contreras JJ, Hiestand B, O'Neill JC, et al. Vitamin D deficiency in children with fractures. *Pediatr Emerg Care.* 2014;30:777-81.
- Anderson LN, Heong SW, Chen Y, et al. Vitamin D and fracture risk in early childhood: a case-control study. *Am J Epidemiol.* 2017;185:1255-62.
- Willer CJ, Dyment DA, Sadovnick AD, et al. Canadian Collaborative Study Group. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study. *BMJ.* 2005;330:120.
- Willis JA, Scott RS, Darlow BA, et al. Seasonality of birth and onset of clinical disease in children and adolescents (0-19 years) with type 1 diabetes mellitus in Canterbury, New Zealand. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15:645.
- Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Women's Health Study. Arthritis Rheum.* 2004;50:72.
- Mersch PP, Middendorp HM, Bouhuys AL, et al. Seasonal affective disorder and latitude: a review of the literature. *J Affect Disord.* 1999;53:35.
- Juonala M, Voipio A, Pakkala K, et al. Childhood 25-OH vitamin D levels and carotid intima-media thickness in adulthood: the cardiovascular risk in young Finns study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:1469.

45. Reis JP, von Mühlen D, Miller ER 3rd, et al. Vitamin D status and cardiometabolic risk factors in the United States adolescent population. *Pediatrics*. 2009;124:e371.
46. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*. 2009;169:384.
47. Fox AT, Du Toit G, Lang A, et al. Food allergy as a risk factor for nutritional rickets. *Pediatr Allergy Immunol*. 2004;15:566.
48. Schroth RJ, Rabbani R, Loewen G, et al. Vitamin D and Dental Caries in Children. *J Dent Res*. 2016;95:173-9.
49. Marino R, Misra M. Extra-Skeletal Effects of Vitamin D. *Nutrients*. 2019;11:1460. doi: 10.3390/nu11071460.
50. Misra M. Vitamin D insufficiency and deficiency in children and adolescents. 2022 UpToDate. [consultado Jan 2023] Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/vitamin-d-insufficiency-and-deficiency-in-children-and-adolescents/print>
51. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M; Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*. 2008;122:398-417. doi: 10.1542/peds.2007-1894.
52. Munns CF, Shaw N, Kiely M, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:394-415.
53. Ma N, Gordon C. The truth about vitamin D and adolescent skeletal health. *Adolesc Med State Art Rev*. 2012;23:457.
54. Duarte C, Carvalheiro H, Rodrigues A, Dias S, Marques A, Santiago T et al. Prevalence of vitamin D deficiency and its predictors in the Portuguese population: a nationwide population-based study. *Arch Osteoporos*. 2020;15:36. doi: 10.1007/s11657-020-0695-x. Erratum in: *Arch Osteoporos*. 2020;15:55
55. Catarino A, Claro C, Viana I. Vitamina D – perspetivas atuais. *Rev Soc Port Dermatol Venereol*. 2017;74.
56. Specker BL, Valanis B, Hertzberg V, et al. Sunshine exposure and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in exclusively breast-fed infants. *J Pediatr*. 1985;107:372.
57. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D deficiency during pregnancy: an ongoing epidemic. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:273.
58. Lee JM, Smith JR, Philipp BL, Chen TC, Mathieu J, Holick MF. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clin Pediatr*. 2007;46:42.
59. Van der Meer IM, Karamali NS, Boeke AJ, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant non-Western women in The Hague, Netherlands. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:350.
60. Greer FR. Fat-soluble vitamin supplements for enterally fed preterm infants. *Neonatal Netw*. 2001;20:7.
61. Misra M, Pacaud D, Petryk A, et al. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Pediatrics*. 2008;122:398.
62. Henderson A. Vitamin D and the breastfed infant. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2005;34:367.
63. Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2012;129:e827-41. doi: 10.1542/peds.2011-3552.
64. Specker BL, Tsang RC, Hollis BW. Effect of race and diet on human-milk vitamin D and 25-hydroxyvitamin D. *Am J Dis Child*. 1985;139:1134.



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Artigo

Prevalência da Deficiência de Vitamina D em Portugal e no Mundo



Sílvia Santos Monteiro ^{a,*}, Jorge Dores ^a

^a Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar e Universitário de Santo António. Porto. Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2023-05-01

Accepted/Aceite: 2023-07-31

Publicado / Published: 2023-09-18

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Vitamina D, prevalência;
Deficiência de vitamina D.

Keywords:

Vitamin D/prevalence;
Vitamin D deficiency.

R E S U M O

A deficiência de vitamina D representa um importante problema de saúde pública a nível mundial, em todas as faixas etárias. A sua prevalência mundial é de difícil documentação, face à heterogeneidade de definições utilizadas na sua classificação.

A prevalência da deficiência de vitamina D (< 20 ng/mL ou 50 nmol/L) é de 24% nos Estados Unidos da América e 40% na Europa, sendo a prevalência de deficiência grave (< 12 ng/mL ou 30 nmol/L) de 5,9% e 13%, respetivamente. Em particular na Europa, esta é francamente mais prevalente na população do sul e Médio Oriente do que no Norte (30%-60% *versus* 20%).

Dentro do mesmo país, a deficiência de vitamina D afeta mais frequentemente determinados grupos como crianças e adolescentes, grávidas e idosos, neste caso por menor capacidade de síntese cutânea, bem como pessoas institucionalizadas, por menor exposição solar.

Em Portugal, dados recentes estimam uma prevalência da deficiência (< 20 ng/mL ou 50 nmol/L) de vitamina D de 66,6%. Aproximadamente 21% dos portugueses apresenta deficiência grave (< 12 ng/mL ou 30 nmol/L) de vitamina D. Por sua vez, verifica-se igualmente uma importante variabilidade quer geográfica quer sazonal, com maior prevalência do dífice de vitamina D na população residente nos Açores e durante os meses de Inverno-Primavera.

Em suma, a prevalência mundial da deficiência de vitamina D é muito heterogénea devido a fatores geográficos, genéticos, étnicos, culturais, nutricionais ou até mesmo políticos. Para além disso os coortes populacionais onde se efetuam esses estudos devem ser bem caracterizados uma vez que o predomínio de determinados grupos etários ou de género podem influenciar a magnitude da deficiência deste micronutriente.

Prevalence of Vitamin D Deficiency in Portugal and worldwide

A B S T R A C T

Vitamin D deficiency constitutes a major public health problem worldwide, across all age groups. Its global prevalence is unknown, given the heterogeneity of definitions used in its classification. The prevalence of vitamin D deficiency (< 20 ng/mL or 50 nmol/L) is 24% in the United States of America and 40% in Europe, being the prevalence of severe deficiency (<12 ng/mL or 30 nmol/L) of 5.9% and 13%, respectively. Regarding Europe, vitamin D deficiency is more prevalent in South/Middle East populations than Northern ones (30%-60% *versus* 20%). Within the same country, vitamin D deficiency more frequently affects children and adolescents, pregnant women and the elderly (due to lower skin synthesis capacity), as well as institutionalized people (due to less sun exposure). In Portugal, recent data estimate a prevalence of vitamin D deficiency of 66.6% and approximately 21% have severe vitamin D deficiency. Seasonal and geographical variability may be accounted, with higher prevalence of vitamin D deficit in Azores and during the winter-spring months. In short, the worldwide prevalence of vitamin D deficiency is very heterogeneous due to geographic, genetic, ethnic, cultural, nutritional or even political factors. In addition, the population cohorts where these studies are carried out must be well characterized, since the predominance of certain age groups or gender can influence the magnitude of the deficiency of this micronutrient.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: silviasmonteiro@hotmail.com (Sílvia Santos Monteiro)

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo.

Centro Hospitalar e Universitário de Santo António

Largo Prof. Abel Salazar 4099-001 Porto, Portugal

A deficiência de vitamina D representa um importante problema de saúde pública a nível mundial, em todas as faixas etárias. A sua prevalência mundial é de difícil documentação, face à heterogeneidade de definições utilizadas na sua classificação.

A prevalência da deficiência de vitamina D (< 20 ng/mL ou 50 nmol/L) é de 24% nos Estados Unidos da América e 40% na Europa, sendo a prevalência de deficiência grave (< 12 ng/mL ou 30 nmol/L) de 5,9% e 13%, respetivamente.¹⁻² Em particular na Europa, esta é francamente mais prevalente na população do sul e Médio Oriente do que no Norte (30-60% *versus* 20%). Esta variabilidade deve-se a múltiplos fatores como a cor de pele mais escura, a evicção da exposição ao sol demasiado quente ou por questões culturais (Médio Oriente), bem como menor frequência de fortificação dos alimentos ou hábitos de suplementação, para além de polimorfismos genéticos associados ao metabolismo da vitamina D.³⁻⁵

Dentro do mesmo país, a deficiência de vitamina D afeta mais frequentemente determinados grupos como crianças e adolescentes, grávidas e idosos, neste caso por menor capacidade de síntese cutânea, bem como pessoas institucionalizadas, por menor exposição solar. Há também uma maior prevalência de deficiência de vitamina D nas mulheres relativamente aos homens no Médio Oriente em relação com o tipo de vestuário utilizado, por questões culturais.⁴

Sabe-se que a uma latitude inferior a 35° Norte, a radiação UVB é suficiente para a síntese de vitamina D3 durante todo o ano. A uma latitude superior, a vitamina D3 não é produzida durante os meses do Inverno. Contudo, nem sempre a latitude parece influenciar a distribuição mundial do défice de vitamina D, devido aos múltiplos fatores apontados anteriormente para além da adaptação genética potenciada pelo menor tempo de exposição solar. Deste modo, o défice de vitamina D é particularmente prevalente na Índia, Tunísia e Médio Oriente, com prevalências estimadas de deficiência e deficiência grave de vitamina D de 80% e 20%, respetivamente.²⁻³

Em Portugal, dados recentes estimam uma prevalência da deficiência (< 20 ng/mL ou 50 nmol/L) de vitamina D de 66,6%, o que traduz que em cada três portugueses, dois apresentam níveis deficitários desta vitamina. Aproximadamente 21% dos portugueses apresenta deficiência grave (< 12 ng/mL ou 30 nmol/L) de vitamina D. Por sua vez, verifica-se igualmente uma importante variabilidade quer geográfica quer sazonal, com maior prevalência do défice de vitamina D na população residente nos Açores e durante os meses de Inverno-Primavera.⁶

Em suma, a prevalência mundial da deficiência de vitamina D é muito heterogénea devido a fatores geográficos, genéticos, étnicos, culturais, nutricionais ou até mesmo políticos. Para além disso os coortes populacionais onde se efetuam esses estudos devem ser bem caracterizados, uma vez que o domínio de determinados grupos etários ou de género podem influenciar a magnitude da deficiência deste micronutriente.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

Ambos os autores contribuíram de forma equitativa para a elaboração do artigo. Ambos os autores aprovaram a versão final do manuscrito.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio o bolsa ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

- Schleicher RL, Sternberg MR, Looker AC, Yetley EA, Lacher DA, Sempos CT, et al. National Estimates of Serum Total 25-Hydroxyvitamin D and Metabolite Concentrations Measured by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry in the US Population during 2007–2010. *J Nutr*. 2016;146:1051–61. doi: 10.3945/jn.115.227728.
- Cashman KD, Dowling KG, Skrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, De Henauw S, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr*. 2016;103:1033–44. doi: 10.3945/ajcn.115.120873.
- Cashman KD. Vitamin D Deficiency: Defining, Prevalence, Causes, and Strategies of Addressing. *Calcif Tissue Int*. 2020;106:14–29. doi: 10.1007/s00223-019-00559-4.
- Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, Bischoff-Ferrari HA, Obermayer-Pietsch B, Bianchi ML, et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol*. 2019;180:P23–P54. doi: 10.1530/EJE-18-0736.
- Niedermaier T, Gredner T, Kuznia S, Schöttker B, Mons U, Lakerveld J, et al. Vitamin D food fortification in European countries: the underused potential to prevent cancer deaths. *Eur J Epidemiol*. 2022;37:309–320. doi: 10.1007/s10654-022-00867-4.
- Duarte C, Carvalheiro H, Rodrigues AM, Dias SS, Marques A, Santiago T, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and its predictors in the Portuguese population: a nationwide population-based study. *Arch Osteoporosis*. 2020;15:36. doi: 10.1007/s11657-020-0695-x.



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Artigo

Doses Diárias Recomendadas de Vitamina D e Indicações Gerais para Suplementação



Ana Margarida Balsa ^{a,*,#}, Filipe Mota ^{a,#}

^a Serviço de Endocrinologia do Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, Portugal

[#] The authors contributed to the manuscript equally

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2023-03-31

Accepted/Aceite: 2023-07-31

Publicado / Published: 2023-09-18

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Dose Diária Recomendada;
Suplementação;
Vitamina D.

Keywords:

Recommended Dietary Allowance;
Supplementation;
Vitamin D.

R E S U M O

A exposição solar é a melhor forma de atingir níveis adequados de vitamina D no sangue. Infelizmente, em Portugal tal como na grande maioria dos outros países, devido a condicionamentos geográficos, a idade, a obesidade ou hábitos da era moderna, a suplementação com vitamina D revela-se fundamental para complementar a sua síntese natural. Dado que poucos alimentos possuem vitamina D em quantidades apreciáveis, tal como alguns peixes gordos e cogumelos, várias entidades nacionais preconizam a fortificação de alguns alimentos para garantir a dose diária recomendada, cujo valor não é consensual entre as duas principais sociedades científicas. A Endocrine Society sugere doses significativamente mais elevadas do que o Institute of Medicine para maximizar a saúde óssea e os efeitos não calcémicos, com base em estudos fisiológicos e ecológicos. Devido à relação não linear da vitamina D com a mortalidade, é recomendado manter a concentração sanguínea de vitamina D entre 30 a 50 ng/mL. É preferível a suplementação oral diária com colecalciferol, podendo optar-se por estratégias diferentes para uma correção mais rápida. A monitorização periódica é importante para confirmar níveis adequados de vitamina D.

Recommended Daily Allowances and Guidance for Vitamin D Supplementation

A B S T R A C T

Sunlight exposure should be the best way to attain adequate vitamin D blood levels. Unfortunately, in Portugal as in the vast majority of the countries worldwide, due to geographic constraints, aging, obesity or modern habits, vitamin D supplementation emerges fundamental to complement natural vitamin D synthesis. Besides oily fishes and mushrooms, food is scarce in vitamin D, so several national health guidance advocate effective vitamin D food fortification to reach the recommended dietary allowance. Advisable daily oral vitamin ingestion is not consensual among the two main societies on this subject. The Endocrine Society advocates significantly higher doses than the Institute of Medicine to fully maximize bone health and noncalcemic benefits, based on physiologic and ecological studies. Due to the nonlinear relationship of vitamin D with mortality, it is advisable to pursue a goal of serum vitamin D concentration between 30 to 50 ng/mL. Daily oral vitamin D in the form of colecalciferol is the preferred method of supplementation, although different strategies can be applied for faster normalization. Periodic evaluation of vitamin D serum levels is important to confirm adequate treatment.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: f_c_mota@hotmail.com (Filipe Mota)

Rua Santo Adrião, 96, 4 direito,
4715-048 Braga, Portugal

Dose Diárias Recomendadas e Doses Tóxicas nas Várias Faixas Etárias

A melhor forma de obter vitamina D é através da exposição solar diária de forma segura na face, mãos e braços (15% do corpo), antes das 10 horas e após as 17 horas. Em Portugal continental (latitude norte de 37° a 42°), no Arquipélago dos Açores (36°-43°) e no Arquipélago da Madeira (30°-33°), em condições ideais, são necessários, consoante a pigmentação da pele, respetivamente, 10 a 45 minutos de exposição no verão e 20 a 60 minutos na primavera e nas primeiras semanas de outono. No inverno, com a exceção do Arquipélago da Madeira, a produção de vitamina D é escassa. Contudo, outros fatores também afetam a eficácia desta via tais como a idade avançada, a genética, o perímetro abdominal, o uso de protetores solares, o tempo excessivo passado em espaços interiores e a poluição atmosférica.^{1,2}

Por outro lado, pouco alimentos são naturalmente ricos em vitamina D pelo que, nalguns países, se procede à fortificação de produtos lácteos, cereais, sumo de laranja ou margarina (Tabelas 1 e 2).^{1,3,4}

Tabela 1. Métodos naturais de obtenção de vitamina D

Métodos	Unidades de Vitamina D obtidas (UI)
Exposição solar	
Total da pele a uma DEM *	10 000-25 000/dia
15% do corpo em Portugal	200-600/dia
Ingestão de alimentos	
Óleo de fígado de bacalhau	400/colher de chá
Congro ou salmão selvagem cozinhados	600-1000/100 g
Salmão de cultura cozinhado	100-250/100 g
Sardinha, dourada ou corvina cozinhadas	640-1000/100 g
Sardinhas de conserva	300-600/100 g
Cogumelos <i>Shiitake</i> frescos ou cavala	100/100 g
Cogumelos <i>Shiitake</i> desidratados ao sol	1600/100 g
Cogumelos Portobello	10/100 g
Gema de ovo	20/gema

* DEM- dose eritematosa mínima

Tabela 2. Ingestão de vitamina D em Portugal e em países que a fortificam nos alimentos

País	Ingestão diária (UI)
Portugal	212
Finlândia	316/432 *
Suécia	240/252 *
EUA	204/288 *
Jordânia	64/236 *
Emirados Árabes Unidos	156/268 *

* Incluindo alimentos fortificados

Fonte: Balanço Alimentar 2014-2017 da Organização para a Alimentação e Agricultura das Nações Unidas.

A ingestão diária recomendada (RDA) para a otimização da saúde óssea, assumindo na vida real uma produção endógena reduzida ou nula de vitamina D, não é consensual, variando de 200 a 800 UI na idade pediátrica e de 200 a 2000 UI na idade adulta, ainda afetada pelos diferentes limiares de deficiência ou insuficiência determinados por diversas organizações. Nesse contexto, e apesar do Institute of Medicine (IOM) ter aumentado os seus valores de referência na sua última atualização, a Endocrine Society considera

RDA's mais elevadas tendo em conta o aumento da PTH para valores <30 ng/mL de 25(OH)D sérica e a relação desse limiar com a prevenção de fraturas do colo do fêmur e não-vertebrais numa meta-análise de estudos randomizados duplamente cegos (Tabela 3).⁵⁻⁸ Nas análises de meta-regressão, a utilização de dados individuais por participante, em vez de dados agregados, também resulta em necessidades de vitamina D de cerca de 1000 UI/dia para manter níveis de 25 (OH)D de pelo menos 20 ng/mL.⁹ O estudo de autóctones africanos expostos ao sol aponta para as 3000 UI diárias para atingir os seus níveis naturais de vitamina D de 40 ng/mL.¹⁰

Tabela 3. RDA de vitamina D em UI segundo as principais organizações internacionais

Organização	Faixa etária / Condição				
	<1 ano	1-18 anos	Adulto	Sênior	Gravidez Aleitamento
EFSA 2016	400	600	600	600	600
IOM	400	600	600	800	600
Endocrine Society	400-1000	600-1000	1500-2000	1500-200	1500-2000 600-1000 *

EFSA- Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos

IOM- Institute of Medicine

* 14-18 anos

Indicações gerais para suplementação

À semelhança de outras vitaminas lipossolúveis, verifica-se uma relação em U entre a 25(OH)D sérica e a mortalidade ou o cancro em estudos transversais. A doença iatrogénica ocorre para concentrações >100 ng/mL, com o aumento da excreção urinária de cálcio, hipercalcémia e a calcificação ectópica de tecidos moles. Assim, alguns autores preconizam não exceder os 50 ng/mL (Tabela 4). Desse modo, é possível individualizar a suplementação tendo em conta o estilo de vida, a ingestão de vitamina D e sazonalidade. A constante (*rule of thumb*) de 1 ng/mL de aumento de 25(OH)D por cada 100 UI de vitamina D por dia pode ser utilizada, tendo, contudo, presente a relação curvilínea entre a ingestão de vitamina D e a 25(OH)D, em que a resposta é maior para concentrações iniciais mais baixas de 25(OH)D e doses relativamente menores de vitamina D enquanto a curva achata para doses maiores de suplementação e para concentrações iniciais mais elevadas de 25(OH)D.⁵

Tabela 4. Grau de ingestão máxima tolerável em UI

Organização	Faixa etária / Condição					
	0-6 meses	6-12 meses	1-3 anos	4-8 anos	9->70 anos	Gravidez Aleitamento
IOM	1000	1500	2500	3000	4000	4000
	<1 ano	1-18 anos	Adulto	Sênior	Gravidez Aleitamento	
Endocrine Society	2000	4000	10000	10000	10000 4000 *	

* 14-18 anos

São atualmente comercializadas em Portugal várias formulações contendo vitamina D ou seus metabolitos, quer de forma isolada, quer em associação com outros elementos (Tabela 5).¹¹ A vitamina D é disponibilizada sob a forma de vitamina D3 (colecalciferol) ou vitamina D2 (ergocalciferol). Dada a sua superior ação na elevação dos níveis de 25(OH)D, a vitamina D3 é mais fre-

Tabela 5. Formulações para suplementação sob prescrição médica em Portugal

Molécula	Dosagem / Composição	Forma farmacêutica
Colecalciferol	0,5 mg/mL*	Solução oral
	25000 UI/2,5 mL	Solução oral
	22400 UI	Comprimido
	25000 UI/1 mL	Solução oral
Calcifediol	0,266 mg	Cápsula mole
	0,15 mg/mL #	Solução oral

* Cada mL (30 gotas) equivale a 20000 UI de colecalciferol

Cada mL (30 gotas) de calcifediol corresponde a cerca de 19200 UI de colecalciferol

quentemente considerada como forma preferencial de suplementação. O calcifediol [25(OH)D₃], que é 3,2 vezes mais potente do que o colecalciferol, pode ser utilizado em alternativa. O alfacacitol [1 α (OH)D₃], o calcitriol [1,25(OH)2D₃] e o paricalcitol [1,25(OH)2D₂] não são recomendados neste contexto.¹²

Torna-se cada vez mais claro que para garantir níveis adequados de vitamina D em Portugal se deve, regra geral, recorrer à suplementação. Em indivíduos saudáveis adultos, sem fatores de risco, pode ser considerada a toma de 800-2000 UI/dia pelo menos de novembro a abril.⁹

Para uma correção mais rápida, as recomendações da Endocrine Society instruem à suplementação de adultos com défice de vitamina D, confirmada laboratorialmente, para um período inicial de 8 semanas, com 50.000 UI/semana de vitamina D₂ ou D₃, ou um equivalente diário de 6000 UI, de forma a atingir níveis de 25(OH)D superiores a 30 ng/mL. De seguida, para evitar recorrência, é sugerida uma dose de manutenção de 50.000 UI em frequência quinzenal ou 1500-2000 UI/dia.⁷ A utilização da mesma dose cumulativa de vitamina D₃ em frequências diária, semanal ou mensal (1000 UI/dia, 7000 UI/semana ou 30 000 UI/mês), durante 3 meses, demonstrou equivalentes perfis de eficácia e segurança.¹³ A opção de regime terapêutico poderá ser individualizada de forma a potenciar uma melhor adesão. Por outro lado, doses intermitentes de >300 000 UI associam-se a um aumento de quedas e de fraturas e a mutação do gene *CYP24A1* apresenta hipersensibilidade à vitamina D.⁵

Nas crianças saudáveis até aos 12 meses de vida é recomendada, de forma universal, independentemente do seu tipo de alimentação, a suplementação com vitamina D, na dose de 400 UI/dia.^{14,15} Nesta faixa etária e até aos 18 anos, na presença de défice de vitamina D, a dose recomendada é de 2000 UI/dia ou 50 000 UI/semana por período de 6 semanas seguindo-se de terapêutica de manutenção com 400-1000 UI/dia.⁷

O sucesso terapêutico poder ser avaliado pelo doseamento da 25(OH)D não antes de 12 semanas após o seu início, para que a concentração de 25(OH)D atinja a sua normalidade.⁹

A suplementação de vitamina D deve ser acompanhada de recomendações de estilo de vida saudável, com incentivo a uma alimentação variada e equilibrada, exposição solar e prática de atividade física.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

FM planeou o artigo e todos os autores conduziram e escreveram o artigo.

FM planned the article and all authors conducted and wrote the article.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Supporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio o bolsa ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

- IOF. [consultado Jan 2023] Disponível em: Disponível em: <https://www.osteoporosis.foundation/patients/prevention/vitamin-d>
- Catarino AM, Claro C, Viana I. Vitamina D: Perspetivas Atuais. J Socied Port Dermat Venerolog. 2016; 74:345-53. doi: 10.29021/spdv.74.4.673.
- Craveiro V, et al. Vitamin D: from the pro-hormone to biological actions. Acta Port Nutr. 2020; 19:5054.
- Cashman KD, et al. Global view of per capita daily vitamin D supply estimates as proxy measures for vitamin D intake data. JBMR Plus. 2021; 15:1-12. doi: 10.1002/jbm4.10547.
- Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, Bischoff-Ferrari HA, Obermayer-Pietsch B, Bianchi ML, et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. Eur J Endocrinol. 2019; 180:23-54. doi: 10.1530/EJE-18-0736.
- Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington: National Academies Press; 2011. doi: 10.17226/13050.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;7:1911-30.
- Bischoff-Ferrari HA, et al. Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. Osteoporos Int. 2010;21:1121-32. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
- Vieth R, Holick MF. Chapter 57B - The IOM—Endocrine Society Controversy on Recommended Vitamin D Targets: In: Support of the Endocrine Society Position. Vitamin D. 4th ed. Amsterdam: Elsevier; 2017..p.1091-1107.
- Pludowski P, Takacs I, Boyanov M, Belaya Z, Diaconu CC, Mokhort T, et al. Clinical Practice in the Prevention, Diagnosis and Treatment of Vitamin D Deficiency: A Central and Eastern European Expert Consensus Statement. Nutrients. 2022;14:1483. doi: 10.3390/nu14071483.
- INFARMED.[consultado Jan 2023] Disponível em: <https://app10.infarmed.pt/prontuario/index.php>
- 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;6:1357-64. doi: 10.3945/ajcn.111.031070.
- Takács I, et al. Randomized clinical trial to comparing efficacy of daily, weekly and monthly administration of vitamin D₃. Endocrine. 2016;55:60-5. doi: 10.1007/s12020-016-1137-9.



Artigo

Suplementação Sazonal em Portugal: Estado da Arte



Mariana Ornelas ^{a,*}, Eduarda Resende ^a

^a Serviço de Endocrinologia do Hospital Central do Funchal, Funchal, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2023-05-01

Accepted/Aceite: 2023-07-31

Publicado / Published: 2023-09-18

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Défice de Vitamina D;
Hiperparatiroidismo Secundário;
Suplementação Sazonal.

Keywords:

Secondary Hyperparathyroidism;
Seasonal Supplementation;
Vitamin D Deficiency.

R E S U M O

A vitamina D, também conhecida como “vitamina do sol”, é maioritariamente produzida na pele após exposição solar e é obtida, em menor grau, através da dieta. O doseamento da 25-hidroxi-vitamina D reflete as reservas de vitamina D e os seus níveis variam consoante a estação do ano: durante os meses de verão tendem a aumentar e durante os meses de inverno tendem a diminuir. Assim, os níveis sazonais de vitamina D ocorrem em paralelismo com a variação da estação do ano e, especificamente em Portugal, também já foram descritas. Alguns dos fatores de risco apontados para esta sazonalidade incluem um estilo de vida mais sedentário com menos atividades praticadas no exterior e padrões alimentares diferentes durante o inverno. Outro fator de risco citado são as características distintas da radiação ultravioleta B (UVB-R). Este parâmetro ambiental é extremamente variável, influenciado pela latitude, estação do ano e exposição solar diária. No inverno, a quantidade de UVB-R que atinge a pele é menor devido à angulação mais oblíqua da radiação solar e maior absorção pela camada de ozono. Para latitudes superiores a 33°, há um decréscimo na síntese cutânea desta vitamina durante o inverno; este efeito aplica-se à realidade portuguesa, que se encontra a uma latitude aproximada de 39°. A deficiência sazonal de vitamina D poderá levar a hiperparatiroidismo secundário e conseqüente maior *turnover* ósseo e menor densidade mineral óssea. Embora não consensual, alguns autores defendem que este efeito poderá associar-se à perda óssea cumulativa relacionada com a idade e, nesse contexto, uma estratégia preventiva de suplementação sazonal com vitamina D durante o inverno poderá constituir-se plausível. Apesar do conceito de “área de hipovitaminose D no inverno” ser globalmente aceite, a maioria das *guidelines* emitidas pelas sociedades científicas não recomendam expressamente a suplementação sazonal. Afiguram-se necessários mais estudos prospetivos que avaliem o custo-benefício desta estratégia preventiva, particularmente na população portuguesa.

Seasonal Supplementation in Portugal: State of the Art

A B S T R A C T

Vitamin D hormone is known as “sunshine vitamin” since it is mainly obtained through skin production after sun exposure and in less extent from diet. 25-hydroxyvitamin (25-OH-D) reflects vitamin D status and its measurement varies according to seasonal changes: during summer, 25-hydroxyvitamin levels tend to rise and during winter these levels tendentially decrease. It is commonly recognized that seasonal vitamin D measurements occur in parallel with season variations and specifically in Portugal they have already been described. A more sedentary lifestyle with less outdoor activities and different dietary habits are some of the pointed risk factors. Additionally, ultraviolet B radiation

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: mariana_f_ornelas@hotmail.com (Mariana Fernandes de Ornelas)

Departamento de Endocrinologia do Hospital Central do Funchal

Estrada dos Marmeleiros, 9050-495 – Monte, Funchal, Madeira

(UVBR) is another risk factor contributing to vitamin D seasonality. In fact, it is an extremely variable environmental parameter influenced by latitude, season, and daily exposure to the sun. In the winter season, the radiation assumes a higher oblique angle and is more absorbed by the ozone layer; thus, there is less UVBR reaching the skin. Furthermore, latitudes greater than 33° are associated with a decrease in vitamin D synthesis during winter, which is the case of Portugal (approximate latitude of 39°). Seasonal vitamin D deficiency may lead to secondary hyperparathyroidism with subsequent higher bone turnover and lower bone mineral density. Although not consensual, some authors argue that this effect could explain the cumulative age-related bone loss during lifetime. Towards this clinical setting, seasonal vitamin D supplementation in winter season could be a reasonable preventive strategy. Even though “vitamin D winter area” concept is generally accepted, most clinical and scientific guidelines do not address recommendations regarding to seasonal vitamin D supplementation. More robust prospective studies are needed concerning the cost-benefit of this seasonal strategy, particularly in the Portugal population setting.

Este ponto da diretriz abordará a relação entre a exposição solar sazonal e a variabilidade das hormonas calcitropicas, com particular enfoque no doseamento da vitamina D, bem como a sua repercussão no metabolismo ósseo; nesse sentido, o panorama nacional português será contextualizado. Algumas das estratégias preventivas reportadas na literatura de suplementação sazonal com vitamina D serão descritas, indiciando-se o seu potencial benéfico.

Segundo o Instituto Português do Mar e Atmosfera, a faixa ultravioleta da radiação solar é um parâmetro ambiental muito variável no espaço e tempo, grandemente influenciada pela estação do ano, latitude e período do dia em que ocorre a exposição solar, com repercussão importante na produção cutânea de vitamina D3.¹

Durante os meses de inverno, a radiação solar assume uma angulação mais oblíqua e a camada de ozono absorve maior quantidade de radiação ultravioleta B. Assim, a quantidade de radiação solar que incide sobre a pele é menor, com consequente diminuição da síntese cutânea de vitamina D3 nesse período. Similarmente, latitudes superiores associam-se a menor incidência cutânea da radiação ultravioleta.² Note-se que à medida que a latitude aumenta, a fotoconversão cutânea de 7-desidrocolesterol em vitamina D3 diminui, podendo estar comprometida mesmo nos meses de verão, em que há normalmente maior exposição solar.³ O horário de exposição solar também influencia grandemente a produção de vitamina D: durante a manhã e ao entardecer, a radiação solar atinge a pele numa posição mais oblíqua, o que propicia menor produção de vitamina D. A conjugação destes fatores pode ocorrer e associar-se a hipovitaminose D. A título de exemplo, a síntese cutânea de vitamina D é muito baixa ou até mesmo ausente em locais com latitudes superiores e inferiores a aproximadamente 33° durante a maior parte do inverno.⁴

Atendendo à realidade portuguesa, a latitude aproximada de Portugal Continental é de 39°, da Região Autónoma dos Açores é de 38° e da Região Autónoma da Madeira é de 32°. Assim, presume-se que decorra menor síntese cutânea de vitamina D durante os meses de inverno em algumas zonas do território português. Este conceito é globalmente aceite, sendo que as áreas geográficas com registo sazonal de insuficiência ou deficiência de vitamina D nos períodos de outono e inverno têm sido descritas na literatura como “*vitamin D winter area* – área de hipovitaminose D no inverno”.⁶

A sazonalidade relativa à exposição solar durante o ano poderá explicar a variabilidade sazonal existente no doseamento de vitamina D. Outros fatores que poderão contribuir para esta variabilidade sazonal são o estilo de vida mais sedentário com menos atividades praticadas ao ar livre e os hábitos alimentares diferentes verificados nesse período.⁷

Admite-se que a exposição solar verificada nos períodos de verão permite obter níveis adequados desta vitamina lipossolúvel que, por sua vez, é armazenada no tecido adiposo. Durante

os meses de inverno, a vitamina D é libertada do tecido adiposo, precisamente quando a sua síntese é menos eficaz. Não obstante, os níveis limítrofes de suficiência de vitamina D registados nos meses de maior exposição solar podem justificar a menor disponibilidade desta vitamina durante os meses de inverno, com registo de insuficiência/deficiência durante esse período.⁸

Vários estudos documentaram a sazonalidade dos níveis séricos de 25(OH)D, evidenciando-se níveis inferiores durante o período de inverno e superiores no período do verão, em diversas faixas etárias (desde a faixa pediátrica à geriátrica).⁹⁻²²

Recentemente, foi publicado um estudo português que apurou a insuficiência/deficiência de vitamina D na população portuguesa como sendo altamente prevalente (>60%). Adicionalmente, os autores destacam a grande variabilidade sazonal no doseamento de vitamina D, referindo que um dos preditores independentes mais fortes de níveis de 25-(OH)-D < 10 ng/mL foram as colheitas de amostras sanguíneas no inverno.²³ Santos, MJ *et al* também documentaram numa população hospitalar portuguesa a sazonalidade de vitamina D, demonstrando variação significativa entre as quatro estações do ano: os níveis mais elevados verificaram-se nos meses de verão (mais precisamente em setembro), seguidos pelos meses de outono, primavera e inverno (mais precisamente em março). Comprovou-se ainda que nos meses com maiores níveis de vitamina D, estes encontravam-se inferiores ao limite que define a sua suficiência.⁸

Ressalve-se que esta sazonalidade não foi encontrada em todos os estudos, o que poderá ser explicado pelos diferentes meios metodológicos aplicados.⁷ Como expectável, outras hormonas calcitropicas podem registar sazonalidade nos doseamentos; alguns estudos documentaram variações no doseamento da paratormona (PTH) durante os meses de inverno, registando-se ligeira elevação acima dos valores de referência laboratoriais sugestivos de hiperparatiroidismo secundário sazonal.^{7,9,24}

Alguns autores postulam que alterações sazonais das hormonas calcitropicas poderão ter consequências impactantes no metabolismo ósseo: a deficiência de vitamina D nos meses de inverno pode resultar em hiperparatiroidismo secundário ligeiro com subsequente aceleração do *turnover* ósseo e perda mineral óssea. Meier *et al* levantaram a hipótese de que ciclos anuais recorrentes de hipovitaminose D associados a hiperparatiroidismo secundário registados nos meses de inverno poderão contribuir cumulativamente para a perda óssea relacionada com a idade.⁷

Alguns estudos focaram-se na suplementação contínua com vitamina D e/ou cálcio oral, demonstrando benefícios na variabilidade sazonal das hormonas calcitropicas e densidade mineral óssea. Dawson-Hughes *et al* verificaram que a suplementação contínua e combinada de vitamina D3 com cálcio oral culminou na redução significativa de perda óssea durante o inverno.²⁵ Contudo, estes achados

não foram consistentes em todos os estudos.²⁶ Note-se que os estudos supracitados incidiram em estratégias com suplementação contínua para minimização dos efeitos sazonais no metabolismo ósseo.

A despeito da variação sazonal das hormonas calcitropicas e densidade mineral óssea, conjecturou-se que a suplementação sazonal apenas durante os meses de inverno poderia prevenir este efeito. Com efeito, alguns estudos debruçaram-se sobre esta hipótese: Meier *et al* reportaram que a suplementação sazonal com colecalciferol oral 500 UI/dia e cálcio 500 mg/dia durante os meses de inverno (outubro-abril) reverteu ou aboliu as alterações de hormonas calcitropicas (1,25-di-hidroxi-vitamina D e PTH), marcadores de *turnover* ósseo (fosfatase alcalina óssea) e aumentou a densidade mineral óssea, prevenindo-se perda mineral óssea sazonal, contrariamente ao grupo de doentes não suplementado.⁷ Outros estudos que realizaram suplementação sazonal com vitamina D corroboraram esta hipótese.²⁵

O rastreio da deficiência sazonal da vitamina D não está claramente descrita nas recomendações atuais. Hansen *et al* sugeriram aferir a suficiência de vitamina D em duas estações diferentes.²⁷ Por seu turno, a suplementação sazonal também não se encontra expressamente contemplada na maioria das *guidelines* emitidas pelas sociedades científicas, apesar do conceito de “área geográfica de hipovitaminose D no inverno” ser argumentado por alguns autores.⁶ Em 2013, foram formuladas recomendações práticas de suplementação para a população em geral e grupos de risco para os países da Europa Central. Nestas orientações, a suplementação sazonal foi sistematicamente recomendada para crianças, adolescentes e adultos com idades compreendidas entre 1 e 64 anos durante os meses de menor exposição solar, de setembro a abril. Findo este período, a suplementação com vitamina D poderia ser mantida caso se constatasse exposição solar insuficiente o verão. Por seu turno, os autores recomendavam suplementação contínua com vitamina D na população idosa.²⁸ Mais recentemente, foram publicadas novas recomendações de suplementação com vitamina D definidas por um painel de especialistas na Polónia, em 2018. À semelhança das diretrizes publicadas em 2013, estas *guidelines* também recomendam a suplementação sazonal nos períodos de menor exposição solar com indicação para mantê-la continuamente (nos meses de maio a setembro) caso se confirme exposição solar insatisfatória. Neste contexto, a exposição solar considerada satisfatória foi definida como exposição solar direta e diária dos antebraços e pernas sem fotoproteção durante pelo menos 15 minutos. Os autores reiteram que a suplementação contínua perante exposição solar satisfatória não é considerada necessária; não obstante, recomendam fortemente a estratégia de suplementação contínua com vitamina D mesmo nesse contexto por a considerarem segura.²⁹

A inconsistência dos dados relativos à deficiência de vitamina D torna a formulação de recomendações nacionais para a suplementação sazonal com vitamina D limitada. A suplementação combinada de vitamina D em dose baixa com cálcio durante os meses de inverno poderá consistir numa estratégia preventiva primária de perda mineral óssea custo-eficiente e com poucos efeitos adversos associados. Afigura-se necessária a realização de estudos prospetivos com grande amostragem a nível nacional que avaliem os benefícios da suplementação sazonal com vitamina D na população portuguesa.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

MO e ER: Ambos os autores contribuíram de igual forma para o artigo. Ambos os autores aprovaram a versão final do manuscrito.

MO and ER: Both authors contributed equally to the article. Both authors approved the final version of the manuscript.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsidio o bolsa ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

1. Instituto Português do Mar e Atmosfera. A radiação ultravioleta. [acedido Maio 2022] Disponível em: <https://www.ipma.pt/pt/enciclopedia/amb.atmosfera/uv/index.html>
2. Chauhan K, Shahrokhi M, Huecker MR. Vitamin D. [Updated 2022 Sep 9]. In: StatPearls. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022.
3. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:373–8. doi: 10.1210/jcem-67-2-373. PMID: 2839537.
4. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Nagel G, Nikolaus T, Peter R, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:3908]. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1911-30. doi:10.1210/jc.2011-0385.
5. Latitude. [Acesso em Março de 2023] Disponível em: <https://latitude.to>.
6. Mazzoleni S, Magni G, Toderini D. Effect of vitamin D3 seasonal supplementation with 1500 IU/day in north Italian children (DINOS study). *Ital J Pediatr*. 2019;45:18. doi:10.1186/s13052-018-0590-x.
7. Meier C, Woitige HW, Witte K, Lemmer B, Seibel MJ. Supplementation with oral vitamin D3 and calcium during winter prevents seasonal bone loss: a randomized controlled open-label prospective trial. *J Bone Miner Res*. 2004;19:1221-30. doi:10.1359/JBMR.040511.
8. Santos MJ, Fernandes V, Garcia FM. Carência de Vitamina D numa População Hospitalar: Uma Fotografia pela Perspetiva Laboratorial. *Acta Med Port*. 2015;28:726-34. doi:10.20344/amp.6253.
9. Cinar N, Harmanci A, Yildiz BO, Bayraktar M. Vitamin D status and seasonal changes in plasma concentrations of 25-hydroxyvitamin D in office workers in Ankara, Turkey. *Eur J Intern Med*. 2014;25:197-201. doi:10.1016/j.ejim.2013.11.004.
10. Lester E, Skinner RK, Wills MR. Seasonal variation in serum-25-hydroxyvitamin-D in the elderly in Britain. *Lancet*. 1977;1:979-80. doi:10.1016/s0140-6736(77)92280-2.
11. Lawson DE, Paul AA, Black AE, Cole TJ, Mandal AR, Davie M. Relative contributions of diet and sunlight to vitamin D state in the elderly. *Br Med J*. 1979;2:303-5. doi:10.1136/bmj.2.6185.303.
12. Poskitt EM, Cole TJ, Lawson DE. Diet, sunlight, and 25-hydroxy vitamin D in healthy children and adults. *Br Med J*. 1979;1:221-3. doi:10.1136/bmj.1.6158.221.
13. Stryd RP, Gilbertson TJ, Brunden MN. A seasonal variation study of 25-hydroxyvitamin D3 serum levels in normal humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1979;48:771-5. doi:10.1210/jcem-48-5-771.
14. Bouillon RA, Auwerx JH, Lissens WD, Pelemans WK. Vitamin D status in the elderly: seasonal substrate deficiency causes 1,25-dihydroxycholecalciferol deficiency. *Am J Clin Nutr*. 1987;45:755-

63. doi:10.1093/ajcn/45.4.755.
15. Krall EA, Sahyoun N, Tannenbaum S, Dallal GE, Dawson-Hughes B. Effect of vitamin D intake on seasonal variations in parathyroid hormone secretion in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 1989;321:1777-83. doi:10.1056/NEJM198912283212602.
 16. Sherman SS, Hollis BW, Tobin JD. Vitamin D status and related parameters in a healthy population: the effects of age, sex, and season. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;71:405-13. doi:10.1210/jcem-71-2-405.
 17. Rosen CJ, Morrison A, Zhou H, Storm D, Hunter SJ, Musgrave K, et al. Elderly women in northern New England exhibit seasonal changes in bone mineral density and calcitropic hormones. *Bone Miner*. 1994;25:83-92. doi:10.1016/s0169-6009(08)80250-4.
 18. Harris SS, Dawson-Hughes B. Seasonal changes in plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations of young American black and white women. *Am J Clin Nutr*. 1998;67:1232-6. doi:10.1093/ajcn/67.6.1232.
 19. Perry HM 3rd, Horowitz M, Morley JE, Patrick P, Vellas B, Baumgartner R, et al. Longitudinal changes in serum 25-hydroxyvitamin D in older people. *Metabolism*. 1999;48:1028-32. doi:10.1016/s0026-0495(99)90201-9.
 20. Kristal-Boneh E, Froom P, Harari G, Ribak J. Seasonal changes in calcitropic hormones in Israeli men. *Eur J Epidemiol*. 1999;15:237-44. doi:10.1023/a:1007528428702.
 21. Maeda SS, Saraiva GL, Hayashi LF, Cendoroglo MS, Ramos LR, Corrêa MP, et al. Seasonal variation in the serum 25-hydroxyvitamin D levels of young and elderly active and inactive adults in São Paulo, Brazil: The São Paulo Vitamin D Evaluation Study (SPADES). *Dermatoendocrinology*. 2013;5:211-7. doi:10.4161/derm.24476.
 22. Klenk J, Rapp K, Denking MD, Nagel G, Nikolaus T, Peter R, et al. Seasonality of vitamin D status in older people in Southern Germany: implications for assessment. *Age Ageing*. 2013;42:404-8. doi:10.1093/ageing/aft042.
 23. Duarte C, Carvalheiro H, Rodrigues AM, Dias SS, Marques A, Santiago T, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and its predictors in the Portuguese population: a nationwide population-based study [published correction appears in *Arch Osteoporos*. 2020;15:55]. *Arch Osteoporos*. 2020;15:36. doi:10.1007/s11657-020-0695-x.
 24. Yu HJ, Kwon MJ, Woo HY, Park H. Analysis of 25-Hydroxyvitamin D Status According to Age, Gender, and Seasonal Variation [published correction appears in *J Clin Lab Anal*. 2017;31]. *J Clin Lab Anal*. 2016;30:905-11. doi:10.1002/jcla.21955.
 25. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA, Harris S, Sokoll LJ, Falconer G. Effect of vitamin D supplementation on wintertime and overall bone loss in healthy postmenopausal women. *Ann Intern Med*. 1991;115:505-12. doi:10.7326/0003-4819-115-7-505.
 26. Patel R, Collins D, Bullock S, Swaminathan R, Blake GM, Fogelman I. The effect of season and vitamin D supplementation on bone mineral density in healthy women: a double-masked crossover study. *Osteoporos Int*. 2001;12:319-25. doi:10.1007/s001980170122.
 27. Hansen L, Tjønneland A, Køster B, Brot C, Andersen R, Cohen AS, et al. Vitamin D status and seasonal variation among Danish children and adults: a descriptive study. *Nutrients*. 2018;10:1801. doi:10.3390/nu10111801.
 28. Pudowski P, Karczarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokó D, Czech-Kowalska J, et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe - recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol*. 2013;64:319-27. doi: 10.5603/ep.2013.0012.
 29. Rusiska A, Pudowski P, Walczak M, Borszewska-Kornacka MK, Bossowski A, Chlebna-Sokó D, et al. Vitamin D Supplementation Guidelines for General Population and Groups at Risk of Vitamin D Deficiency in Poland-Recommendations of the Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the Expert Panel With Participation of National Specialist Consultants and Representatives of Scientific Societies-2018 Update. *Front Endocrinol*. 2018;9:246. doi:10.3389/fendo.2018.00246.



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Artigo

Gravidez e Lactação e Vitamina D



Mário Rui Mascarenhas ^{a,b,c,*}

^a ISAMB, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

^b Clínica de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo de Lisboa, Lda, Lisboa, Portugal

^c Lusíadas Saúde, Hospital Lusíadas Amadora, Amadora, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2023-05-01

Accepted/Aceite: 2023-07-31

Publicado / Published: 2023-09-18

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

25-hidroxi-vitamina D;

Calcitriol;

Feto; Gravidez;

Lactação; Lactente;

Vitamina D.

Keywords:

25-hydroxy-vitamin D;

Calcitriol;

Fetus; Infant; Lactation;

Pregnancy;

Vitamin D.

R E S U M O

Os níveis sanguíneos da 25(OH)D reflectidos como referência para a normalidade não estão estabelecidos para a gravidez e a lactação.

Mulheres com défice de vitamina D na gravidez têm maior risco de diabetes gestacional, pré-eclâmpsia, parto prematuro antes das 37 semanas e recém-nascidos de peso baixo.

A suplementação de grávidas com vitamina D em doses superiores às actualmente recomendadas pode reduzir o risco de diabetes gestacional; essa suplementação parece ser segura, sem aumento do risco de eventos adversos.

As principais formas de vitamina D detectadas no leite materno são em quantidades tão reduzidas que o seu contributo quase não se contabiliza.

Se a mulher teve um défice de vitamina D durante a gravidez, o seu leite também será deficiente, excepto se efectuar doses altas de vitamina D.

Os dados de estudos acerca dos efeitos da suplementação com Vitamina D durante a lactação e nos lactentes são insuficientes para se obterem conclusões que indiquem com segurança o uso de tais suplementos.

Pregnancy and Lactation and Vitamin D

A B S T R A C T

25-hydroxy-vitamin D [25(OH)D] blood levels reflected as a reference for normality are not yet established for pregnancy and lactation.

Vitamin D deficiency in pregnant women is associated with higher risk of gestational diabetes, preeclampsia, preterm birth before 37 weeks, and low birth weight newborns.

Supplementing pregnant women with vitamin D in doses higher than currently recommended may reduce the risk of gestational diabetes; this supplementation appears to be safe, with no increased risk of adverse events.

The main forms of vitamin D detected in breast milk are in such small amounts that their contribution is almost not accounted for.

If woman has a vitamin D deficiency during pregnancy, her milk will also be deficient unless she takes high doses of vitamin D.

Data from studies on the effects of vitamin D supplementation during lactation and in infants are very insufficient to draw conclusions that reliably indicate the use of such supplements.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: mascarenhasmr@gmail.com (Mário Rui Mascarenhas)

Avenida Antonio Augusto Aguiar, 56, res-do-chão direito

1050-017 Lisboa, Portugal

1. Vitamina D na Gravidez

Exclusivamente durante a gravidez a 1,25-dihidroxitamina D (1,25[OH]₂D) circulante aumenta no início para concentrações que são 2 a 3 vezes os valores pré-gestacionais. Em nenhum outro momento durante o ciclo de vida a conversão de 25-hidroxitamina D (25[OH]D) em 1,25(OH)₂D está directamente relacionada e optimizada ≥ 100 nmol/L. O défice de vitamina D poderá afectar os resultados da gravidez.¹

Os limites dos níveis sanguíneos óptimos da vitamina D na gravidez, na lactação ou no recém-nascido não estão bem definidos e, tal como noutras situações clínicas, os níveis sanguíneos optimizados para a 25(OH)D não são conhecidos.² Os níveis sanguíneos da 25(OH)D maternos declinam durante a gravidez devido às necessidades fisiológicas do feto.³

O défice de vitamina D na gravidez pode ser frequente. Esse défice pode contribuir a curto prazo, para maior risco de diabetes gestacional e de pré-eclâmpsia, maior incidência de partos prematuros e de cesarianas.

Em recém-nascidos de mães com défice de vitamina D, desde o início da gestação, observou-se peso baixo à nascença, massa óssea reduzida, raquitismo congénito e fracturas. Os dados de alguns estudos sugerem uma relação provável com o desenvolvimento de bronquiolite, de asma, de diabetes tipo 1, de esclerose múltipla, de autismo, de modificação do esmalte, de défice da atenção e de hiperactividade.⁴

Apesar da maioria dos produtos multivitamínicos prescritos na gravidez conterem 400 UI (10 mcg), nas mulheres com risco elevado de défice de vitamina D tal dose pode não ser suficiente e essas poderiam beneficiar de uma suplementação com doses maiores.³

Os resultados de uma meta-análise recente mostram que a suplementação de vitamina D na gravidez associa-se ao aumento do comprimento do útero *in-utero*, ao aumento do comprimento do corpo ao nascer e à maior concentração de 25(OH)D no sangue do cordão umbilical. Contudo, não há evidências do seu efeito no crescimento a longo prazo das crianças.

A Associação Norte-Americana de Obstetrícia (ACOG) recomenda uma dose de vitamina D3 entre 1000 a 2000 UI/dia, para a manutenção de níveis sanguíneos da 25(OH)D ≥ 30 ng/mL,⁵ mas a maioria dos especialistas considera que a suplementação com doses de vitamina D até 4000 UI/dia é segura durante a gestação e a lactação, tendo-se demonstrado que é a mais eficaz na obtenção de níveis no sangue de 32 ng/mL da 25(OH)D.⁶

No entanto coloca-se a questão seguinte: qual é dose mais segura para suplementar com vitamina D durante a gravidez? A revisão de Cochrane 2019⁷ revelou que:

- A suplementação com mais do que a dose actualmente recomendada de vitamina D (601 UI por dia ou mais) reduz o risco de diabetes gestacional mas sem efeito nos outros casos (Tabela 1).
- A suplementação com mais do que o limite da dose actualmente recomendada de vitamina D (4000 UI por dia ou mais) tem pouco ou nenhum efeito no risco de eventos descritos na Tabela 1, em comparação com as mulheres que recebiam 3999 UI ou menos.

Os resultados dos estudos acerca dos efeitos da suplementação com vitamina D na gravidez e nos recém-nascidos mostram resultados contraditórios,⁷⁻¹¹ com alguns a demonstrarem redução do risco de baixo peso e recém-nascidos com comprimento reduzidos.^{8,9,11}

Um estudo demonstrou que apesar do cumprimento das direc-

trizes oficiais em relação aos suplementos de vitamina D, a insuficiência de vitamina D foi frequente (42%) e os resultados indicaram que a insuficiência de vitamina D pode afectar o crescimento placentário. O IMC elevado foi associado à insuficiência de vitamina D e ao aumento da renovação placentária de vitamina D.

A calciúria aumenta na gravidez, pelo que se deveria monitorizar na terapêutica do défice de vitamina D, em mulheres com litíase renal.⁵

Tabela 1. Evidências da ingestão de vitamina D na gravidez (Cochrane, 2019)⁷

Provavelmente reduz o risco de pré-eclâmpsia e de diabetes gestacional
Pode reduzir o risco de baixo peso à nascença
Pode reduzir o risco de hemorragia uterina grave pós-parto
Pode haver ou não pequena diferença no risco de parto pré-termo antes das 37 semanas

A suplementação com a associação de vitamina D e cálcio na gestação pode reduzir o risco de desenvolver pré-eclâmpsia e talvez um aumento do risco de parto pré-termo antes de 37 semanas.⁷

2. Vitamina D na Lactação

As principais formas de vitamina D presentes no leite materno são o colecalciferol (vitamina D3), o ergocalciferol (vitamina D2) e seus respectivos grupos 25-hidroxil (25-OH) ou calcidíois. Os metabolitos dihidroxilados também estão presentes no leite, mas em quantidades tão reduzidas que o seu contributo para a actividade total da vitamina D no leite quase não se contabiliza.^{1-4,13-17}

Os dados de estudos acerca dos efeitos da suplementação com vitamina D no período da lactação e em lactentes ainda são relativamente insuficientes para se deduzirem conclusões que indiquem com segurança a utilização de tais suplementações.

A vitamina D é um componente normal do leite humano, mas o leite materno por si só não fornece aos recém-nascidos e outros lactentes a quantidade adequada de vitamina D, não corrigindo o défice pré-existente de vitamina D de tais crianças.

O conteúdo de vitamina D do leite materno está directamente relacionado com os níveis sanguíneos de vitamina D da mãe; se a mulher teve um défice durante a gravidez, o seu leite também será deficiente, excepto se efectuar doses altas de vitamina D.⁵

Lactentes nutridos exclusivamente com leite materno obtêm apenas cerca de 20% da dose diária recomendada pela National Academy of Medicine para os lactentes no primeiro ano de vida. Assim, logo após o parto, a maioria dos recém-nascidos irá necessitar de um suplemento de vitamina D.^{4,10}

Uma ingestão materna de 2000 UI/dia de vitamina D elevaria as concentrações circulantes de 25(OH)D tanto nas mães como nos lactentes, embora com capacidade limitada, especialmente nos lactentes.^{10,14} A suplementação materna de vitamina D entre 400 a 2000 UI (10 a 50 mcg) poderá produzir concentrações inadequadas de vitamina D no leite para fornecer as necessidades diárias a recém-nascidos alimentados apenas com o leite materno; com o objectivo de evitar o desenvolvimento de um défice de vitamina D, as directrizes norte-americanas recomendam que as crianças amamentadas e parcialmente amamentadas sejam suplementadas com 400 UI por dia de vitamina D a partir dos primeiros dias de vida.^{4,8-12}

As doses diárias de vitamina D materna iguais ou superiores a 4000 UI (100 mcg) atingem, no leite, níveis que potencialmente podem atingir a meta diária de ingestão infantil de pelo menos

400 UI (10 mcg), dependendo do estado de vitamina D subjacente da mãe e da ingestão diária de leite infantil.^{10,13} As mães obesas podem ter necessidades mais elevadas.

Com o objectivo de evitar o desenvolvimento de um défice de vitamina D, as diretrizes norte-americanas recomendam que as crianças amamentadas e parcialmente amamentadas sejam suplementadas com 400 UI por dia de vitamina D a partir dos primeiros dias de vida.⁴

Para todas as mulheres em vida fértil, incluindo a gravidez e a lactação, a National Academy of Medicine aconselha a suplementação de 600 UI/dia de vitamina D₄,^{1,4,10,11,18} até que existam mais evidências que suportem a utilização de outras doses de vitamina D em mulheres nesta fase da vida.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio o bolsa ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

1. Carol L Wagner CL, Hollis BW. Early-Life Effects of Vitamin D: A Focus on Pregnancy and Lactation. *Ann Nutr Metab.* 2020;76:16-28. doi: 10.1159/000508422
2. Streyms S, Hojskov CS, Møller UK, Heickendorff L, Vestergaard P, Mosekilde L, Rejnmark L. Vitamin D content in human breast milk: a 9-mo follow-up study. *Am J Clin Nutr.* 2016;103:107-14. doi: 10.3945/ajcn.115.115105
3. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1752S-8S. doi: 10.1093/ajcn/80.6.1752S
4. Institute of Medicine of the National Academies (US). Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington: National Academy Press; 2011. doi: 10.17226/13050
5. Pérez-López F, Pilz S, Chedraui P. Vitamin D supplementation during pregnancy: an overview. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2020;32:316-21. doi: 10.1016/j.jand.2019.07.002
6. Vitamin D: screening and supplementation during pregnancy. Committee Opinion No. 495. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2011;118:197-8. doi: 10.1097/AOG.0b013e318227f06b
7. Dawodu A, Saadi HF, Bekdache G, et al. Randomized controlled trial (RCT) of vitamin D supplementation in pregnancy in a population with endemic vitamin D deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98:2337. doi: 10.1210/jc.2013-1154
8. Palacios C, Trak-Fellermeier MA, Martinez RX, Lopez-Perez L, Lips P, Salisi JA et al. Regimens of vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Datab System Rev.* 2019: CD013446. doi:10.1002/14651858.CD013446.
9. Bi WG, Nuyt AM, Weiler H, et al. Association Between Vitamin D Supplementation During Pregnancy and Offspring Growth, Morbidity, and Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2018; 172:635. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.0302
10. Roth DE, Morris SK, Zlotkin S, et al. Vitamin D Supplementation in Pregnancy and Lactation and Infant Growth. *N Engl J Med.* 2018; 379:535. doi: 10.1056/NEJMoal800927
11. Roth DE, Leung M, Mesfin E, et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: state of the evidence from a systematic review of randomized trials. *BMJ.* 2017; 359:j5237. doi: 10.1136/bmj.j5237
12. Luo T, Lin Y, Lu J, Lian X, Guo Y, Han L, Guo Y. Effects of vitamin D supplementation during pregnancy on bone health and offspring growth: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2022;17:e0276016. doi: 10.1371/journal.pone.0276016.
13. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;175:125-35. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.01.021
14. Hollis BW, Roos BA, Draper HH, et al. Vitamin D and its metabolites in human and bovine milk. *J Nutr.* 1981;111:1240-8. doi: 10.1093/jn/111.7.1240
15. Hollis BW, Frank NE. Quantitation of vitamin D₂, vitamin D₃, 25-hydroxyvitamin D₂, and 25-hydroxyvitamin D₃ in human milk. *Methods Enzymol.* 1986;123:167-76. doi: 10.1093/jn/111.7.1240
16. Reeve LE, Chesney RW, DeLuca HF. Vitamin D of human milk: Identification of biologically active forms. *Am J Clin Nutr.* 1982;36:122-6. doi: 10.1093/ajcn/36.1.122
17. Weisman Y, Bawnik JC, Eisenberg Z, et al. Vitamin D metabolites in human milk. *J Pediatr.* 1982;100:745-8. doi: 10.1016/s0022-3476(82)80575-1
18. Taylor SN. ABM Clinical Protocol #29: Iron, zinc, and vitamin D supplementation during breastfeeding. *Breastfeed Med.* 2018;13:398-404. doi: 10.1089/bfm.2018.29095.snt



Artigo

Menopausa e Vitamina D



Pr. Anne Gompel ^{a,*}

^a Université Paris Cité, Paris, France

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2023-03-30

Accepted/Aceite: 2023-07-31

Publicado / Published: 2023-09-18

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Deficiência de Vitamina D;
Menopausa;
Osteoporose/prevenção e controlo;
Pós-Menopausa;
Vitamina D.

Keywords:

Menopause;
Osteoporosis/prevention & control;
Postmenopause;
Vitamin D;
Vitamin D Deficiency.

R E S U M O

A menopausa caracteriza-se pela cessação da secreção hormonal ovárica. O défice de estrogénios pode estar associado a uma aceleração da desmineralização óssea nos anos que se seguem ao advento da menopausa. A longo prazo, associadas ao envelhecimento e à carência de estrogénios, podem ocorrer doenças cardiovasculares, cancros e fraturas osteoporóticas. Cerca de 30%/40% das mulheres tem o risco de ter osteoporose. O défice de vitamina D é frequente e aumenta com o envelhecimento. No entanto, não há recomendações para dosear a vitamina D nas mulheres imediatamente após a menopausa sem fatores de risco para osteoporose, sem osteoporose ou sem doenças específicas como renal insuficiência, mal-absorção... Para mulheres pós-menopáusicas, o que é, aliás, recomendado é a ingestão de 800 UI/dia de vitamina D + 800-1000 mg de cálcio. No que diz respeito aos valores de referência para a vitamina D, considera-se haver risco de défice quando os níveis séricos são inferiores a 30 ng/mL. Se for o caso, deve ser prescrita a suplementação de vitamina D até se atingir esse valor mínimo, e a sua administração pode ser diária, semanal ou mensal. Já para as mulheres idosas, a administração de vitamina D, sempre associada à ingestão de cálcio, é recomendada, assim como uma dieta rica em proteínas e atividade física regular, de maneira a prevenir fraturas e quedas. Ficam, porém, algumas questões por resolver: Quando começar, afinal, a monitorização dos níveis da vitamina D? Quais as doses de suplementação a prescrever? E até que ponto é possível tirar partido das suas múltiplas potencialidades, para além da mineralização óssea?

Menopause and Vitamin D

A B S T R A C T

Menopause is characterized by the cessation of hormonal secretion from the ovaries. The lack of estrogens can be responsible for a loss of bone mass density accelerated during the first years following menopause. Then at longer term, part of aging and part of failure of estrogenic secretion, can occur cardio-vascular diseases, cancers and osteoporotic fractures. About 30% to 40% of women are at risk of osteoporosis. Deficit in vitamin D is frequent and worsen with aging. There are no definite recommendations to screen for vitamin D deficiency in young post-menopausal women without risk factors for osteoporosis, without osteoporosis, or without specific conditions like renal insufficiency, malabsorption... The recommendations for post-menopausal women are to intake 800 UI/day vitamin D and 800-1000 mg of calcium/day. The target level for vitamin D generally admitted is at least 30 ng/mL. This can be achieved by vitamin D administration daily, weekly or mensually, with adaptation of the doses to reach this target level. In elder women, administration of vitamin D is recommended in conjunction with calcium, combination which, at least partially, prevents osteoporotic fractures and falls in aging women. Physical activity and a diet with sufficient amount of protein are also measures to implement for these women. Still uncertainties persist about when initiating the screening for vitamin D deficiency, levels for substitution and exact threshold for various actions of vitamin on different targets than bone mineralization.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: anne.gompel@parisdescartes.fr (Pr. Anne Gompel)
123 bd du port Royal, 75014, Paris, France

Introdução

A esperança média de vida das mulheres portuguesas é de cerca de 83 anos; a idade média para a menopausa é 51 anos, sendo 51 anos também a idade média nas mulheres da Europa. Isso significa que a maior parte das mulheres vai viver, pelo menos, mais 30 anos após atingir a menopausa, e é importante envelhecer da melhor forma possível. A transição menopáusica e a menopausa são períodos em que se dão modificações hormonais e metabólicas significativas, bem como um envelhecimento progressivo, que podem impactar a saúde a curto e a longo prazo. Assim, temos de avaliar o nível de risco da doente quanto a fatores de risco cardiovascular, de cancro da mama e de osteoporose. A vitamina D pode ter um papel importante neste contexto.

Modificações Associadas à Menopausa

A menopausa caracteriza-se pela cessação da secreção dos estrogénios ováricos. Como consequência, podem ocorrer, a curto prazo, sintomas vasomotores, problemas de sono, falta de energia, dor nas articulações bem como sintomas génito-urinários. Estes sintomas podem ter um impacto considerável na qualidade de vida da mulher. Para além disso, podem ocorrer, desde o período da transição menopáusica, modificações metabólicas ou seja um perfil de resistência à insulina, observável através da presença e distribuição da gordura visceral na cavidade abdominal, um aumento das resistências vasculares, hipertensão, alterações do endotélio vascular, mas, ainda, como consequência, um aumento do risco de doenças cardiovasculares a longo prazo.¹ Com o envelhecimento, há também um aumento de risco de câncros, sendo o mais frequente o cancro da mama. De resto, 30% a 40% das mulheres vão ter osteoporose. Nos anos que se seguem à menopausa, para mulheres que pertençam a este grupo, há uma perda acelerada da mineralização da massa óssea, de 3% a 5%/ano durante cerca de 2 a 3 anos, seguida de 1% a 2%/ano durante os 5 a 10 anos seguintes. Um dos fatores determinantes mais relevantes para a osteoporose é genético.² Mas há fatores propícios para a osteoporose no período da menopausa: a diminuição dos estrogénios; a falta de cálcio e um défice de vitamina D; o sedentarismo; um baixo consumo proteico; uma atividade física insuficiente; a obesidade, associada a níveis baixos de vitamina D.³⁻⁵ Com a idade, verifica-se uma perda de massa muscular, nomeadamente magra, que pode evoluir para sarcopenia. A falta de massa magra é um dos principais fatores de risco para quedas e fraturas. Foi demonstrado que a vitamina D tem um papel importante na prevenção da sarcopenia.⁶⁻⁸

Papel da Vitamina D

As duas principais formas de vitamina D são a vitamina D2 (ergocalciferol) e a vitamina D3 (colecalciferol). A vitamina D provém da alimentação e da exposição solar. Tem efeitos comprovados ao nível do metabolismo ósseo, mas a localização ubiqüitária do seu recetor sugere que a sua ação é mais ampla. Há, aliás, uma vasta literatura sobre os efeitos potenciais da vitamina D para além dos reconhecidos efeitos sobre a qualidade e a densidade óssea. Há uma literatura plétórica sobre efeitos potenciais da vitamina D para outros alvos para além dos ósseos. Certos artigos, por exemplo, mostram que ela pode afetar a produção de insulina, o miocárdio, a regulação do sistema renina-angiotensina, a imunomodulação e a imunidade inata mas, também, interferir na ação antimicrobiana, ter efeitos benéficos no contexto de um cancro, protegendo contra a angiogénese e a proliferação celular ou

favorecendo, ainda, a indução da apoptose.^{4,5,9} Sabe-se, de resto, que existe uma relação entre níveis baixos de vitamina D e a prevalência de fatores de risco cardiovasculares, como a hipertensão, a dislipidemia (os triglicéridos e o colesterol-HDL), a hiperglicemia, a síndrome metabólica/diabetes tipo 2 e a mortalidade global, cardiovascular e os eventos cardiovasculares.^{9,10} Há também uma relação entre níveis baixos de vitamina D e a incidência de cancro da mama, de cancro do colo e de cancro do pulmão,⁹ assim como a mortalidade deles decorrente. Níveis baixos de vitamina D foram ainda associados ao declínio cognitivo e à depressão.^{5,9,11}

Mas afirmar que existe uma relação não significa que ela se trata de uma relação de causalidade. Com base nos aspetos referidos, vários estudos clínicos com intervenção implementaram a suplementação de vitamina D em pacientes com diabetes, síndrome metabólica, doenças cardiovasculares, doenças cognitivas e depressões, doenças crónicas, etc... Alguns dos estudos demonstraram um efeito benéfico nos casos em que se verificavam níveis baixos de vitamina D. No entanto, a maioria deles não demonstrou eficácia ou demonstrou uma eficácia mínima.^{4,5,7,10-14} Além disso, uma meta-análise recente (incluindo 426 039 pacientes – 242 322 no grupo com uma hipovitaminose D e 182 464 doentes no grupo controlo) mostrou um risco elevado de episódios cardiovasculares graves (mortalidade cardiovascular, enfarte do miocárdio e insuficiência cardíaca) mas não do risco de enfarte do miocárdio, da mortalidade global e insuficiência cardíaca (não graves).¹⁰ O grupo com hipovitaminose D, porém, apresentava à partida mais fatores de risco cardiovascular, o que pode ter comprometido os resultados. Com efeito, uma outra meta-análise, feita a partir de estudos randomizados (incluído 83 291 doentes, dos quais 41 669 tomaram vitamina D e 41 622 tomaram placebos), não identificou nenhuma relação entre os níveis de vitamina D e a mortalidade global ou, mais especificamente, cardiovascular, nem tão-pouco, aliás, entre esses níveis e ocorrência de doenças cardiovasculares.¹⁴ É esta, também, a conclusão de um outro estudo randomizado, que, de igual modo, não encontrou correlação direta entre os níveis de vitamina D e a ocorrência de doenças cardiovasculares e, ainda, de um estudo que garantia não haver nenhum efeito na composição corporal caso se observasse a administração de 2000 UI/dia de vitamina D durante 2 anos.¹⁵ Contudo, num subgrupo com o IMC normal, verificou-se um efeito benéfico, ainda que mínimo, na percentagem de gordura corporal.¹⁵

Podem adiantar-se algumas razões para esta falta de eficácia e, sobretudo, de evidência científica. Em primeiro lugar, é possível que a vitamina D não tenha efeitos significativos quanto aos parâmetros testados e que os níveis baixos associados às doenças mencionadas reflitam principalmente um estilo de vida que promove o risco cardiovascular, oncológico e de lesões musculoesqueléticas. Além disso, pode acontecer que a dosagem de vitamina D administrada seja inadequada e, ainda, que os níveis plasmáticos não prevejam ou contemplem as diferenças na concentração intracelular. De uma maneira ou de outra, pelo menos para já, não parecer haver consenso quanto à utilização de suplementos de vitamina D e respetivas dosagens, de modo a poder chegar a uma norma estável ou, pelo menos, a um valor de referência, exceção feita para a regulação do metabolismo ósseo, cujos benefícios são bem conhecidos.

Como Prevenir ou Tratar a Desmineralização Pós-menopáusica? O papel do THM

Conhecido e comprovado é, efetivamente, o efeito da vitamina D sobre a mineralização óssea. É indiscutível a relação entre os níveis baixos de vitamina D e as fraturas osteoporóticas.^{5,9,16}

Mas os estudos clínicos com intervenção mostraram que a administração de vitamina D isolada não é suficiente para prevenir este tipo de fraturas. A sua administração deve, assim, ser associada a uma suplementação de cálcio para ter um efeito preventivo sobre elas ou para permitir diminuí-las.^{5,7,9,13,17}

Os estrogénios controlam a absorção do cálcio em sinergia com a vitamina D. Níveis baixos de vitamina D resultam numa absorção deficitária de cálcio e num aumento da PTH. A consequência é o aumento da reabsorção óssea. Depois da menopausa, a falta de estrogénios, a diminuição das taxas plasmáticas de vitamina D e o contexto de resistência à insulina podem, portanto, concorrer para a desmineralização óssea. O tratamento hormonal da menopausa (THM), quer corresponda a estrogénio + progestagénio combinados ou estrogénios isolados, tem um efeito potente na prevenção da desmineralização e mostrou-se, aliás, também eficaz na prevenção de fraturas osteoporóticas em certos estudos randomizados.^{18,19} Outros estudos randomizados mostraram, ainda, que o THM está associado a uma mortalidade mais baixa e a um decréscimo de doenças cardiovasculares nas mulheres que a ele recorreram nos 10 anos após o advento da menopausa ou entre os 50 e os 60 anos.^{1,20} No entanto, como o THM também está associado a um aumento do risco de cancro da mama em função do tempo utilizado, nomeadamente 5-10 anos de tratamento, recomenda-se que, nas mulheres com sintomas climatéricos de idades compreendidas entre os 50 e os 60 anos,^{1,20,21} o THM seja o mais breve possível. Nesses casos, a desmineralização será certamente adiada mas recomeçará mal se interrompa o THM.

A maior parte das sociedades científicas não recomendam o uso do THM para prevenir a osteoporose, à exceção das sociedades de endocrinologia americanas (American Association of Clinical Endocrinologists e American College of Endocrinology), embora todas elas lhe sejam favoráveis sempre que os outros tratamentos previstos para a osteoporose são mal tolerados pela paciente.¹⁶ A prevenção consiste, antes de mais, num aporte alimentar adequado de cálcio e de vitamina D, bem como na prática regular de desporto, nomeadamente desportos em carga. Caso haja uma osteopenia ou osteoporose, a suplementação de vitamina D é indicada, sempre associada à suplementação de cálcio (1 g 2/dia). Em casos mais sérios, e com base no FRAX, um tratamento específico pode ser indicado.

Níveis de Vitamina D Recomendados

A European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) definia “indivíduos com níveis séricos de 25-OH D abaixo de 25 nmol/L (i.e. <10 ng/mL) como tendo ‘défice de vitamina D’. Acima desse valor, a categoria ‘insuficiência de vitamina D’ identifica indivíduos com níveis séricos de 25-(OH) D superiores a 25 nmol/L mas inferiores a 50 nmol/L (i.e. <20 ng/mL). Indivíduos com níveis acima de 50 nmol/L (i.e. > 20 ng/mL) são definidos como tendo ‘suficiência de vitamina D’. O limite superior de adequação, i.e., o valor acima do qual é possível surgirem efeitos adversos, é definido como 125 nmol/L.²² Estas recomendações, úteis, como vimos, para a prevenção da osteoporose, também o são para a manutenção de uma taxa normal de PTH. A maioria das recomendações prevê que se mantenham os valores da vitamina D nos 20 ng/mL (50-75 nmol/L), por forma a assegurar a devida mineralização. Mas a ESCEO e as diretrizes europeias fixam esses valores na casa dos 30-50 ng/mL (70-120 nmol/L), contemplando assim, para além da mineralização, a prevenção contra a desmineralização mas, também, contra certas doenças crónicas e, ainda, a melhoria do estado de saúde.^{16,23}

Uma das principais dificuldades para estabelecer uma norma ou, pelo menos, um valor de referência para os níveis de vitamina D é a qualidade variada das dosagens. Foram obtidas melhorias, mas persistem alguns aspetos não totalmente resolvidos: as medidas para as pacientes doentes e as pessoas saudáveis poderiam ser diferentes e os métodos de LCMS/MS, melhores do que os métodos radio imune ensaio, não são iguais para todos.

Portugal: Níveis de Vitamina D

Embora Portugal seja um país do sul da Europa, com sol durante a maior parte do ano, um estudo português, que incluiu 198 participantes (18–67 anos, mulheres e homens) e teve lugar no Porto, demonstrou um nível insuficiente de vitamina D (<50 nmol/L) para cerca de 50% das mulheres no verão e 70% no inverno³. Um outro estudo português, incidindo sobre um grupo de mulheres > 65 anos, detetou que 39,6% estava em risco de défice de vitamina D e 29,4% em risco de insuficiência.²⁴ De forma semelhante, nas ilhas Canárias foram estudados os níveis de vitamina D e chegou-se aos seguintes valores: < 50 nmol/L (20 ng/mL) para 23% da população estudada.²⁵ Dois estudos coreanos compararam os níveis de vitamina D associados a 1 mês de exposição solar (30-60 min x 3 /semana ou 20-30 min/dia) a uma suplementação de vitamina D (500 ou 800 UI/dia de vitamina D). Os níveis foram mais elevados com a suplementação do que com a exposição solar.^{26,27} É, então, interessante verificar que, mesmo nas populações que vivem sob uma exposição solar significativa, os níveis de vitamina D podem ser insuficientes, sugerindo que uma substituição farmacológica pode ser indicada nas situações clínicas em que os níveis deveriam ser normalizados. Especialmente porque a exposição solar está associada a um aumento de risco de cancro da pele.

Quando Será Necessário Avaliar os Níveis de Vitamina D nas Mulheres Pós-Menopáusicas?

As recomendações são variadas em diferentes países. A ideia desenvolvida pelas agências de saúde é de que a toxicidade da administração da vitamina D é baixa e que não é necessário ter conhecimento da taxa plasmática antes da prescrição de suplementação para mulheres em boas condições de saúde. Há alguns produtos derivados do leite enriquecidos com vitamina D ± cálcio. A recomendação é que se consuma um mínimo de 400 UI/dia antes da menopausa, devendo passar-se a consumir 800-1200 UI/dia com o envelhecimento. As indicações no contexto da menopausa, no Reino Unido, para medir os valores da vitamina D, são restritas a doentes com doenças ósseas metabólicas estabelecidas (ex. osteoporose primária pós-menopausa, osteoporose secundária, hiperparatireoidismo primário), um tratamento com bisfosfonatos ou com denosumab, fraqueza muscular proximal e perturbações músculo-esqueléticas, insuficiência renal e mal-absorção.²⁸ E, na França, doentes com quedas recorrentes, ou de tratamentos necessitados medidas de vitamina D e as mesmas doenças que no Reino Unido.²⁹ Para o ESCEO, uma medida de vitamina D é indicada para as mulheres com osteoporose e fratura espontânea, mas, também, para as mulheres idosas, com histórias de queda, pele escura e obesidade, ou que foram sujeitas a tratamentos que podem diminuir a absorção ou o metabolismo da vitamina D (antifúngicos, terapia antirretroviral do HIV, anticonvulsivantes...).^{22,28}

Suplementação: Dose, Produtos e Indicações

Para as mulheres em início da menopausa, não há evidência quanto à necessidade de recomendar uma suplementação sistemática de vitamina D. As doses diárias recomendadas são 800 UI minimal/dia e a necessidade de uma substituição farmacológica pode variar consoante o país, a cor de pele, a exposição solar, a nutrição... Mas, caso as mulheres tenham osteoporose ou osteopenia na idade da menopausa, ou fatores de risco de fraturas osteoporóticas, depois uma medida da taxa de vitamina D, uma substituição farmacológica é indicada, bem com um aumento da atividade física com desportos em carga, mas que não sejam perigosos para as vertebrae nem comportem qualquer risco de queda. A quantidade de vitamina D será adaptada conforme o valor mínimo de 30 ng/mL, valor avaliado passados 2/3 meses do início do tratamento. Uma dose de carga é recomendada para obter mais rapidamente a taxa desejada. E depois uma dose mais baixa para manter essa taxa plasmática. Na maior parte dos casos, a vitamina D é consumida diariamente, mas pode ser tomada uma vez por semana ou uma vez por mês.

O envelhecimento está associado a uma diminuição progressiva da vitamina D e a um aumento do risco de fraturas e quedas. Então, para os idosos, é recomendada a administração de 800-1000 UI/dia ou 25 000-50 000 UI/mês juntamente com 1 g-1 g 2/d de cálcio. O aumento da dose de vitamina D para >2800 UI/D ou os valores plasmáticos de vitamina D > 75 nmol/L podem suscitar efeitos negativos (sobre a força muscular ou a mobilidade do joelho, provocando quedas).²³ Seria mais indicada a absorção de cálcio através de um aporte alimentar, por causa dos efeitos secundários e de *compliance*. O principal objetivo da suplementação é prevenir as fraturas osteoporóticas. Certos estudos mostraram que a suplementação deveria ser feita através de uma associação de cálcio+vitamina D; a administração isolada de vitamina D não consegue prevenir fraturas, de acordo com o estudo randomizado publicado na revista Cochrane.³⁰ O efeito é mais significativo para a fratura da anca do que das vertebrae e para pacientes idosos em lares e com um défice de vitamina D.³⁰ Meta-análises recentes produziram as mesmas conclusões e foram analisadas em detalhe na revista do ESCEO.²³ A vitamina D poderia também ter um efeito preventivo de quedas, mas só em caso de insuficiência de vitamina D e com a exceção de bolus de vitamina D (500000 UI), que, comprovadamente, aumenta o risco de quedas.²³

Em condições especiais, um novo derivado, o calcifediol, poderia ser usado. O calcifediol (a forma 25 OH da vitamina D) aumenta mais rapidamente o níveis de vitamina D, produzindo um aumento 2-3 vezes mais rápido.²³ O uso deste derivado poderia ser útil para as mulheres com mal-absorção ou obesas.²³

Além disso, uma dieta rica em proteína é importante para a prevenção das fraturas. O ESCEO recomenda a “ ingestão de proteína de 1,0-1,2 g/ kg peso corporal/ d com pelo menos 20-25 g de proteína em cada refeição principal”³⁶.

Conclusão

Para 30%-0% das mulheres, a menopausa está associada ao risco de osteoporose. A vitamina D tem um papel importante na prevenção de fraturas e ajuda a manter a massa muscular. Logo após o advento da menopausa, não há recomendações para avaliar sistematicamente o nível plasmático da vitamina D em mulheres que não apresentem doenças particulares nem risco de fraturas. No entanto, caso se verifique alguma dessas condições, é recomendado monitorizar e normalizar os níveis de vitamina D através

da suplementação, associada à ingestão de cálcio bem como à observância de uma dieta suficientemente rica em proteína. Mais tarde, com o envelhecimento, os níveis de vitamina D devem passar a ser vigiados, especialmente em mulheres idosas que apresentem risco de quedas ou que vivam em lares.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio o bolsa ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

1. Lobo RA, Gompel A. Management of menopause: a view towards prevention. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10:457–470.
2. Flicker L, Hopper JL, Rodgers L, Kaymakci B, Green RM, Wark JD. Bone density determinants in elderly women: a twin study. *J Bone Miner Res.* 1995;10:1607–1613.
3. Bettencourt A, Boleixa D, Reis J, Oliveira JC, Mendonça D, Costa PP, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in a healthy population from the North of Portugal. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;175:97–101.
4. López-Baena MT, Pérez-Roncero GR, Pérez-López FR, Mezones-Holguín E, Chedraui P. Vitamin D, menopause, and aging: quo vadis? *Climacteric.* 2020;23:123–129.
5. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, et al. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev.* 2019;40:1109–1151.
6. Rizzoli R, Stevenson JC, Bauer JM, van Loon LJC, Walrand S, Kanis JA, et al. The role of dietary protein and vitamin D in maintaining musculoskeletal health in postmenopausal women: a consensus statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Maturitas.* 2014;79:122–32.
7. Wu F, Wills K, Laslett LL, Oldenburg B, Seibel MJ, Jones G, et al. Cut-points for associations between vitamin D status and multiple musculoskeletal outcomes in middle-aged women. *Osteoporos Int.* 2017;28:505–515.
8. Agostini D, Zeppa Donati S, Lucertini F, Annibaldi G, Gervasi M, Ferri Marini C, et al. Muscle and Bone Health in Postmenopausal Women: Role of Protein and Vitamin D Supplementation Combined with Exercise Training. *Nutrients.* 2018;10:1103.
9. Anagnostis P, Livadas S, Goulis DG, Bretz S, Ceausu I, Durmusoglu F, et al. EMAS position statement: Vitamin D and menopausal health. *Maturitas.* 2023;169:2–9.
10. Jaiswal V, Ishak A, Peng Ang S, Babu Pokhrel N, Shama N, Lnu K, et al. Hypovitaminosis D and cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2022;40:101019.
11. de Oliveira C, Hirani V, Biddulph JP. Associations Between Vitamin D Levels and Depressive Symptoms in Later Life: Evidence From the English Longitudinal Study of Ageing (ELSA). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2018;73:1377–82.
12. Bartali B, Devore E, Grodstein F, Kang JH. Plasma vitamin D levels and cognitive function in aging women: the nurses' health study. *J Nutr Health Aging.* 2014;18:400–406.
13. Pérez-López FR, Chedraui P, Pilz S. Vitamin D supplementation after the menopause. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2020;11:2042018820931291.

14. Barbarawi M, Kheiri B, Zayed Y, Barbarawi O, Dhillon H, Swaid B, et al. Vitamin D Supplementation and Cardiovascular Disease Risks in More Than 83 000 Individuals in 21 Randomized Clinical Trials: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2019;4:765–776.
15. Chou SH, Murata EM, Yu C, Danik J, Kotler G, Cook NR, et al. Effects of Vitamin D3 Supplementation on Body Composition in the VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL). *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106:1377–88.
16. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;175:125–35.
17. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med.* 2006;354:669–683.
18. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291:1701–1712.
19. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288:321–333.
20. Santen RJ, Heitjan DF, Gompel A, Lumsden MA, Pinkerton JV, Davis SR, et al. Approach to Managing a Postmenopausal Patient. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105:dga623.
21. Pinkerton JV. Hormone Therapy for Postmenopausal Women. *N Engl J Med.* 2020;382:446–455.
22. Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, Bruyère O, Cooper C, Kanis JA, et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr Med Res Opin.* 2013;29:305–313.
23. Chevalley T, Brandi ML, Cashman KD, Cavalier E, Harvey NC, Maggi S, et al. Role of vitamin D supplementation in the management of musculoskeletal diseases: update from an European Society of Clinical and Economical Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) working group. *Aging Clin Exp Res.* 2022;34:2603–23.
24. Santos A, Amaral TF, Guerra RS, Sousa AS, Álvares L, Moreira P, et al. Vitamin D status and associated factors among Portuguese older adults: results from the Nutrition UP 65 cross-sectional study. *BMJ Open.* 2017;7:e016123.
25. García-Dorta A, Medina-Vega L, Villacampa-Jiménez JJ, Hernández-Díaz M, Bustabad-Reyes S, González-Dávila E, et al. Baseline Levels of Vitamin D in a Healthy Population from a Region with High Solar Irradiation. *Nutrients.* 2021;13:1647.
26. Lee YM, Kim SA, Lee DH. Can Current Recommendations on Sun Exposure Sufficiently Increase Serum Vitamin D Level?: One-Month Randomized Clinical Trial. *J Korean Med Sci.* 2020;35:e50.
27. Joh HK, Hwang SS, Cho B, Lim CS, Jung SE. Effect of sun exposure versus oral vitamin D supplementation on serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in young adults: A randomized clinical trial. *Clin Nutr.* 2020;39:727–736.
28. Hull and East Riding Prescribing Committee. Vitamin D [Internet]. 2014; Available from: <https://www.hey.nhs.uk/wp/wp-content/uploads/2016/03/vitaminD.pdf>
29. Dosage de la vitamine D [Internet]. [cited 2023 Mar 5]; Available from: <https://www.ameli.fr/laboratoire-danalyses-medicales/exercice-liberal/memos/dosage-vitamine>
30. Avenell A, Mak JCS, O’Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in post-menopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014:CD000227.



Artigo

Função Física e Cognitiva em Idosos e Vitamina D

ID Andreia Martins Fernandes ^{a,#}, ID Maria Joana Santos ^{b,#,*}^aServiço de Endocrinologia, Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil, EPE, Coimbra, Portugal^bServiço de Endocrinologia, Hospital de Braga, Braga, Portugal^{*}1ª co-autoria

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2023-05-01

Accepted/Aceite: 2023-07-31

Publicado / Published: 2023-09-18

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.
© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Cognição;
Deficiência de Vitamina D;
Desempenho Físico Funcional;
Idoso;
Vitamina D.

Keywords:

Aged;
Cognition;
Physical Functional Performance;
Vitamin D;
Vitamin D Deficiency.

R E S U M O

Os idosos apresentam um risco acrescido de insuficiência/deficiência de vitamina D. Além do seu papel na regulação do metabolismo fosfocálcico, a vitamina D tem emergido como um potencial determinante da função muscular, desempenho físico e cognitivo nos idosos. Este artigo pretende rever a evidência existente sobre o papel da vitamina D na função física e cognitiva em idosos. Vários estudos observacionais demonstraram uma associação entre a deficiência de vitamina D e o declínio da função física associada ao envelhecimento. Contudo, a evidência proveniente de estudos clínicos randomizados controlados não demonstra benefícios da suplementação de vitamina D na melhoria da função muscular e desempenho físico ou na redução de quedas ou fraturas em idosos residentes na comunidade. Vários estudos observacionais demonstraram uma associação entre níveis diminuídos de vitamina D e declínio cognitivo. No entanto, a evidência proveniente de estudos prospetivos e ensaios clínicos randomizados é limitada, com diversas limitações metodológicas e resultados inconsistentes. São necessários estudos com metodologias mais robustas para esclarecer a existência de uma relação causal entre deficiência de vitamina D e declínio da função física e cognitiva nos idosos. Assim, a evidência atual não suporta a suplementação generalizada de vitamina D em idosos com o intuito de melhorar a função física e reduzir o risco de queda e é insuficiente relativamente ao seu papel na função cognitiva.

Physical and Cognitive Function in Older Adults and Vitamin D

A B S T R A C T

The elderly are at increased risk of vitamin D insufficiency/deficiency. In addition to its role in regulating phosphocalcic metabolism, vitamin D has emerged as a potential determinant of muscle function, physical performance and cognitive decline in the elderly. This article intends to review the existing evidence on the role of vitamin D in physical and cognitive function in the elderly. Several observational studies have demonstrated an association between vitamin D deficiency and the decline in physical function associated with aging. However, evidence from randomized controlled clinical trials does not demonstrate benefits of vitamin D supplementation in improving muscle function and physical performance or reducing falls or fractures in community-dwelling older adults. Several observational studies have consistently demonstrated an association between decreased vitamin D levels and cognitive decline. However, evidence from prospective studies and randomized clinical trials is limited, with several methodological limitations and inconsistent results. Future studies with more robust and uniform methodologies are needed to clarify the existence of a causal relationship between vitamin D deficiency and decline in physical and cognitive function in the elderly. However, the current evidence does not support widespread vitamin D supplementation in the elderly with the aim of improving physical function and reducing the risk of falling and is insufficient regarding its role in cognitive function.

^{*} Autor Correspondente / Corresponding Author.E-Mail: mjoanasantos@hotmail.com (Maria Joana Santos)

Serviço de Endocrinologia, Hospital de Braga.

Sete Fontes- São Victor, 4710-243 Braga, Portugal

Introdução

Os idosos apresentam um risco acrescido de insuficiência/deficiência de vitamina D,¹ tendo sido reportada uma prevalência de níveis inadequados de vitamina D superior a 60% na população portuguesa idosa.²

Vários fatores podem contribuir para a diminuição dos níveis de vitamina D neste grupo etário, nomeadamente diminuição da exposição solar, diminuição fisiológica da sua síntese, maior prevalência de malabsorção e alimentação mais pobre em alimentos ricos em vitamina D.^{1,2}

Vitamina D e Função Física

No processo de envelhecimento verifica-se um declínio gradual da massa e força musculares denominado sarcopenia, que se associa a uma redução da mobilidade, maior incapacidade funcional, fragilidade e risco de quedas com impacto negativo na qualidade de vida e morbimortalidade.³ Nos últimos anos, a vitamina D tem emergido como um potencial determinante da função muscular, desempenho físico e preservação da independência nos idosos, face ao seu papel na manutenção da massa, força e velocidade de contração do músculo esquelético.⁴

A vitamina D atua no tecido muscular esquelético através de duas vias: diretamente através da ligação da 1,25-dihidroxitamina D, a sua forma ativa, aos recetores da vitamina D que são expressos nas células musculares, e indiretamente através do seu efeito no equilíbrio fosfocálcico.^{5,6} A ligação da 1,25-dihidroxitamina D aos recetores da vitamina D presentes nas células musculares regula o influxo de cálcio pelo músculo, controlando a contração e o relaxamento musculares e a ativação da síntese proteica envolvida na proliferação e na diferenciação dos miócitos.^{5,7} Desta forma, a deficiência de vitamina D associa-se a atrofia de fibras musculares tipo II, que constituem as fibras musculares de contração rápida e maior potência, utilizadas na evicção das quedas.^{8,9} Adicionalmente, a deficiência de vitamina D leva a hiperparatiroidismo secundário, com consequente aumento do *turnover* ósseo, perda de massa óssea e aumento do risco de fraturas.¹⁰ Paralelamente à deficiência de vitamina D, o envelhecimento, por si só, também se associa a uma diminuição dos recetores de vitamina D e a atrofia das fibras musculares tipo II.⁵

Embora atualmente se conheçam melhor os efeitos da vitamina D no músculo, os mecanismos pelos quais a vitamina D afeta a capacidade física e o risco de queda ainda não estão totalmente esclarecidos.⁵

Nos últimos anos, o efeito da suplementação de vitamina D na força muscular, desempenho físico e risco de queda em idosos tem sido amplamente estudado.

Associação entre Vitamina D e Sarcopenia

A maioria dos estudos sugere que os idosos com deficiência de vitamina D estão em risco aumentado de desenvolver sarcopenia. O declínio da função física é um fator de risco *major* para a fragilidade e perda de autonomia, sendo avaliada através vários parâmetros como a força muscular, estabilidade postural e velocidade da marcha.^{5,11}

Um estudo transversal, que incluiu uma amostra de 1500 portugueses com mais de 65 anos, demonstrou uma associação entre a diminuição dos níveis de vitamina D e uma menor velocidade da marcha e menor força de prensão.¹¹ Um estudo longitudinal mostrou que níveis séricos de 25-hidroxitamina D (25(OH)D)

<20 ng/mL em idosos se associam a um pior desempenho físico e predizem um maior declínio da capacidade física após 3 anos de seguimento comparativamente aos indivíduos com níveis de 25(OH)D >30 ng/mL.¹² Uma revisão sistemática e meta-análise que incluiu 22 estudos observacionais demonstrou uma associação entre a deficiência de 25(OH)D e a diminuição da velocidade da marcha, que pode contribuir em parte para o declínio da função física e a propensão para queda nos idosos.¹³

Embora vários estudos observacionais demonstrem uma associação positiva entre deficiência de vitamina D e sarcopenia, a evidência proveniente de estudos randomizados não demonstrou benefício da suplementação de vitamina D na força muscular e desempenho físico em idosos que residem na comunidade.^{6,14} Num ensaio clínico randomizado, duplamente cego, controlado com placebo, o aumento dos níveis de 25(OH)D para níveis >30 ng/mL após 12 meses de suplementação de vitamina D em indivíduos com ≥ 60 anos e com níveis basais médios de 20 ng/mL não se associou a melhoria na potência, força, função ou massa muscular.¹⁴ Um outro estudo, que incluiu idosos com níveis basais de 25(OH)D entre 8 e 20 ng/mL, concluiu que a elevação dos níveis de 25(OH)D após 6 meses de suplementação com vitamina D não teve impacto significativo na força muscular e no desempenho físico.⁶

O exercício físico e particularmente o treino de resistência são fundamentais para fortalecer a função muscular, sendo uma medida importante nos idosos de forma a neutralizar a perda de massa muscular inerente ao envelhecimento.¹⁵ Adicionalmente, a obesidade associa-se a um risco aumentado de deficiência de vitamina D, em parte devido à diminuição da biodisponibilidade da 25(OH)D circulante. Assim, aumentar os níveis de atividade física e diminuir o sedentarismo são estratégias fundamentais para minimizar o ganho de gordura corporal e a perda de força muscular durante o envelhecimento.¹⁶

A evidência sugere que um nível elevado de atividade física está associado a um aumento dos níveis de 25(OH)D, sendo que tanto os níveis de vitamina D como de atividade física estão relacionados com a massa e função musculares.¹⁶ Contudo, a evidência acerca do efeito sinérgico entre a suplementação de vitamina D e o exercício físico na função muscular e desempenho físico é limitada, e a maioria dos estudos não demonstrou um benefício adicional da suplementação de vitamina D na resposta muscular ao exercício físico.^{15,17}

Associação entre Vitamina D e Risco de Quedas

As quedas são um fator de risco *major* para hospitalização e a principal causa de mortalidade acidental na população com mais de 65 anos.¹⁸

Uma eventual associação entre a deficiência de vitamina D e o risco de queda tem sido amplamente estudada. Contudo, os mecanismos subjacentes a esta relação não estão totalmente esclarecidos e o papel da suplementação de vitamina D na prevenção das quedas permanece controverso.^{5,19}

Um estudo observacional longitudinal demonstrou que níveis de 25(OH)D <10 ng/mL se associam de forma independente a um risco aumentado de quedas.²⁰ Uma revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais demonstrou que as concentrações séricas de 25(OH)D são mais baixas em idosos que sofreram quedas comparativamente aos que não sofreram quedas, destacando uma associação entre deficiência de 25(OH)D e propensão para queda, particularmente para níveis de 25(OH)D <20 ng/mL.²¹ Vários ensaios clínicos e meta-análises de estudos randomizados descrevem

uma associação positiva entre a suplementação de vitamina D e a redução do risco de queda.²²⁻²⁶ Uma meta-análise que incluiu 26 estudos randomizados demonstrou uma probabilidade significativamente menor de queda nos indivíduos suplementados com vitamina D (*odds ratio* (OR) 0,86), tendo este efeito sido mais proeminente nos indivíduos com deficiência de vitamina D e nos estudos em que ocorreu suplementação concomitante de cálcio.²⁶

Um fator de risco conhecido para a queda é a instabilidade postural, tendo sido demonstrada uma maior instabilidade corporal e um menor desempenho físico em indivíduos com antecedentes de queda que apresentavam níveis de 25(OH)D <12 ng/mL.²⁷

Contudo, o papel da suplementação de vitamina D na redução da propensão para queda não é consensual, com outros estudos a não verificarem benefício,^{18,28,29} e um ensaio clínico a concluir, paradoxalmente, que a vitamina D administrada em uma dose única elevada anual (500,000 IU) pode aumentar o risco de queda nas mulheres idosas.³⁰ Uma revisão sistemática e meta-análise, que incluiu 81 estudos randomizados, demonstrou que a suplementação de vitamina D em adultos não preveniu a ocorrência de quedas ou fraturas nem teve benefícios na densidade mineral óssea, e os resultados foram similares tanto para doses baixas como para doses elevadas de vitamina D.²⁹

Uma revisão sistemática de estudos randomizados, publicada em 2018, concluiu que a evidência existente é insuficiente para a realização de recomendações acerca do uso de suplementação de vitamina D para prevenção de quedas em idosos.³¹ Assim, as recomendações da *US Preventive Services Task Force*, atualizadas em 2018, não recomendam a suplementação com vitamina D para prevenir quedas em idosos não institucionalizados e sem osteoporose ou deficiência de vitamina D.²⁸

Mais recentemente, o ensaio clínico VITAL (*VITamin D and Omega-3 Trial*), um estudo randomizado com dupla ocultação e controlado com placebo que incluiu 25871 participantes (homens com ≥ 50 anos e mulheres com ≥ 55 anos), concluiu que a suplementação diária com vitamina D3 (2000 UI/dia), durante um período de seguimento médio de 5,3 anos, não reduziu o risco de queda ou de fraturas (fraturas totais, não vertebrais ou da anca) nem melhorou a densidade mineral óssea em adultos de meia-idade e idosos saudáveis.^{10,18,32}

Limitações da Evidência Científica Existente

A evidência científica existente acerca da associação entre a vitamina D e o desempenho físico nos idosos não é consensual. Os resultados divergentes poderão resultar das diferentes metodologias utilizadas nos diversos estudos, nomeadamente heterogeneidade das populações estudadas (nível basal de 25(OH)D, idade, comorbilidades e *status* funcional), variação na definição de deficiência de vitamina D, variações na dose, posologia e formulação de vitamina D administrada, nível final de 25(OH)D atingido, uso de diferentes métodos de avaliação da 25(OH)D sérica e o uso de diferentes ferramentas e métodos para quantificar o desempenho físico e avaliar a cognição.^{5,15,31}

Considerações Finais e Perspetivas Futuras

É extremamente importante e necessário a realização de futuros estudos randomizados, controlados com placebo, mais robustos, e com metodologias e endpoints clínicos mais uniformes, de forma a determinar qual o impacto dos níveis baixos de vitamina D na capacidade física e qual o impacto da suplementação de vitamina D na prevenção da sarcopenia e melhoria do desempenho físico.

Não obstante, tendo em conta a evidência mais recente que não demonstra benefício da suplementação generalizada de vitamina D na redução do risco de quedas ou fraturas ou na melhoria da saúde musculoesquelética, a pertinência da suplementação generalizada com vitamina D em idosos deve ser reconsiderada.^{10,18,29,32} A suplementação de vitamina D estará indicada em situações particulares, nomeadamente idosos que tenham fatores de risco ou condições clínicas/sociais que possam causar ou ser agravadas pela deficiência de vitamina D como, por exemplo, idosos institucionalizados que tenham pouca ou nenhuma exposição solar ou síndromes de malabsorção ou os que estão a realizar terapêutica para a osteoporose.^{29,33}

Vitamina D e Cérebro

Evidência significativa aponta para uma relação entre vitamina D e o funcionamento do sistema nervoso central e periférico.³⁴ Através da ação nos seus recetores no hipocampo, hipotálamo e córtex cerebral, a vitamina D afeta muitos processos fisiológicos relacionados com o envelhecimento e com o desenvolvimento de demência.^{35,36} A vitamina D tem um papel neuroprotetor através de mecanismos imunomodulatórios, anti-oxidativos e neurotróficos diretos. São exemplos a sua contribuição para a homeostasia do cálcio, a manutenção da integridade da condução nervosa, a reversão de alterações inflamatórias no hipocampo associadas ao envelhecimento e a proteção contra mecanismos neurodegenerativos associados a doença de Alzheimer, como a diminuição da acumulação de placas de amiloide.³⁴⁻³⁶ Níveis mais elevados de vitamina D parecem associar-se a atraso na apoptose celular, inibição da inflamação e da degeneração sináptica no hipocampo.³⁶ A vitamina D também exerce efeitos indiretos na cognição através da promoção da saúde cardiovascular e redução de fatores de risco vasculares para a demência.³⁵

Associação entre Défice de Vitamina D e Declínio Cognitivo/ Demência

Há evidência crescente de que a insuficiência/deficiência de vitamina D se associa a declínio cognitivo.^{34,35,37}

Nos idosos, a deficiência de vitamina D parece acelerar o declínio cognitivo,³⁸ e as funções psicomotora e executiva parecem ser as mais suscetíveis às flutuações da vitamina D durante o envelhecimento.³⁵ A deficiência de vitamina D foi associada a diminuição do volume cerebral, aumento de alterações na substância branca, diminuição da função do córtex cerebral e aumento de risco de acidente vascular cerebral isquémico.³⁴ Adicionalmente, níveis baixos de vitamina D podem contribuir para aumento de citocinas pro-inflamatórias, aumento de *stress* oxidativo, redução de fatores neurotróficos, redução das proteínas sinápticas e aumento de excitotoxicidade.³⁸

A maioria dos estudos nesta área são observacionais e transversais e demonstram uma relação entre deficiência em vitamina D e menor desempenho cognitivo.^{34,37,38} Num estudo transversal que analisou a relação entre nível sérico de vitamina D e cognição, em 4358 idosos saudáveis, indivíduos com nível de 25(OH)D <30 ng/ml tinham significativamente maior probabilidade de disfunção cognitiva (OR 1,26), independentemente da idade, sexo, nível de educação e capacidade cardiorrespiratória.³⁴ Um outro estudo transversal em idosos com disfunção cognitiva ligeira demonstrou que um nível de 25(OH)D <12 ng/mL se associou a piores *outcomes* neurocognitivos por redução do volume do hipocampo e redução generalizada do número de conexões da substância bran-

ca entre 13 regiões cerebrais.³⁸

Os estudos longitudinais são importantes para esclarecer a relação entre vitamina D e declínio cognitivo, uma vez que o declínio cognitivo e a demência são processos que decorrem ao longo de décadas.^{35,37} No entanto, dado serem demorados e metodologicamente exigentes, a evidência proveniente de estudos prospectivos a longo prazo é limitada e os dados são inconsistentes.^{35,39}

A maioria dos estudos longitudinais foram realizados em pessoas a partir da meia-idade, tiveram duração de cerca de 10 anos e não mostraram associação consistente entre cognição e nível de vitamina D.³⁷

No Projeto *Women's Healthy Ageing*, uma coorte longitudinal de 438 mulheres australianas, com idade entre 45 e 55 anos, foi analisada a associação entre nível de vitamina D na meia-idade e declínio cognitivo em 10 anos (avaliação neuropsicológica inicial versus 10 anos depois) em mulheres cognitivamente preservadas. Mulheres com 25(OH)D >10 ng/dL no início do estudo tinham melhor função executiva inicial e também 10 anos depois (nomeadamente flexibilidade mental e velocidade psicomotora); estas mulheres tiveram também menor declínio cognitivo em 10 anos. Este estudo apoia a ideia de que a prevenção do declínio cognitivo deve começar muito antes do seu aparecimento e que a suplementação com vitamina D na meia-idade pode atenuar o declínio cognitivo associado ao envelhecimento.³⁷

Um estudo prospetivo francês, com 916 participantes, investigou a relação entre status de vitamina D e declínio cognitivo e incidência de demência e doença de Alzheimer (DA) numa amostra com ≥ 65 anos. Durante 12 anos, os participantes foram sujeitos a 5 avaliações. Foi definida suficiência de vitamina D se 25(OH)D >20 ng/mL, insuficiência se <20 ng/mL e deficiência se <10 ng/mL. Na avaliação inicial, insuficiência e deficiência de vitamina D associaram-se a menor cognição; na análise longitudinal, a deficiência de vitamina D associou-se significativamente a maior declínio cognitivo e maior declínio da memória verbal episódica. Participantes com deficiência ou insuficiência de vitamina D tiveram o dobro do risco de desenvolver demência (*hazard ratio* (HR) 2,12), com maior risco para DA (HR 2,78). Por cada unidade de aumento do nível de 25(OH)D, observou-se uma diminuição significativa do risco de desenvolver demência e DA (HR 0,98 para ambas).³⁹

A evidência proveniente de ensaios clínicos randomizados e controlados é limitada. Um estudo randomizado, duplamente cego, controlado com placebo, com 210 doentes, teve como objetivo analisar se o tratamento com vitamina D durante 12 meses atrasava o declínio cognitivo em doentes com DA e se função cognitiva em doentes com DA está relacionada com *status* de vitamina D. Após 12 meses, o grupo de doentes tratados com 800 UI de vitamina D/dia apresentou níveis mais elevados de vitamina D e níveis séricos mais baixos de vários biomarcadores (A β 42, BACE1 e BACE-1mRNA, APP e APPmRNA), melhor performance cognitiva do que o grupo controlo, nomeadamente cognição relacionada com a memória e capacidades comportamentais. Estes dados suportam a hipótese de que o papel neuroprotetor da vitamina D se relacione com uma diminuição dos biomarcadores A β .³⁶

Uma revisão sistemática com meta-análise sobre o efeito de baixos níveis de vitamina D e cognição, em adultos de meia-idade e idosos cognitivamente intactos, incluiu 26 estudos observacionais e 3 estudos de intervenção. A evidência proveniente dos estudos observacionais demonstrou que indivíduos com níveis baixos de vitamina D tinham pior cognição e um maior declínio cognitivo comparativamente a indivíduos com nível de vitamina D alta. Os domínios cognitivos que mostraram uma associação mais

forte com o nível de vitamina D foram cognição geral, capacidades visuo-espaciais e atenção/velocidade de raciocínio. Os estudos de intervenção não demonstraram benefício da suplementação com vitamina D na cognição. É importante ter em consideração a heterogeneidade entre os diferentes estudos, que se deveu à utilização de diferentes metodologias para avaliação da cognição e às diferentes definições de níveis baixos e elevados de vitamina D. Outra limitação foi a curta duração dos estudos de intervenção, com um período de máximo de 6 semanas, numa doença que se desenvolve ao longo de décadas. Os autores concluíram que esta meta-análise suporta a associação entre baixo nível de vitamina D, baixa cognição e declínio cognitivo em estudos observacionais. Contudo, a maioria dos estudos têm duração inferior a 5 anos e foram realizados em idosos, o que não permite eliminar a possibilidade de causalidade reversa. Adicionalmente, embora os estudos observacionais indiquem que a exposição precoce a vitamina D é um marcador forte de preservação da cognição em idades mais avançadas, a idade ótima para realização do tratamento em indivíduos em risco de declínio cognitivo e demência não é conhecida. É essencial um maior conhecimento sobre a janela terapêutica e *timing* para repleção de níveis de vitamina D.³⁵

Uma outra meta-análise mostrou um risco de demência 20% superior nos idosos com níveis de 25(OH)D <20 ng/mL.⁴⁰

Limitações da Evidência Científica Existente

Os resultados dos estudos relativamente à associação entre nível de vitamina D e cognição não são concordantes, provavelmente devido à heterogeneidade de metodologias utilizadas (diferentes tempo e durações da exposição, variação na definição de deficiência de vitamina D e inclusão de indivíduos com e sem disfunção cognitiva).

A maioria dos estudos transversais foram realizados em indivíduos idosos (> 65 anos) ou já com demência, o que pode levar a causalidade reversa e requer cuidado na interpretação dos resultados.³⁵ Estudos nestes grupos de indivíduos também podem justificar a ausência de benefício cognitivo, pois a janela terapêutica da prevenção ocorre cerca de 20 a 30 anos antes do aparecimento do declínio cognitivo.³⁷

Adicionalmente, o domínio cognitivo onde a vitamina D tem impacto positivo pode relacionar-se, em parte, com a idade do indivíduo. A rapidez de raciocínio (*mental speed*) e outros aspetos da função executiva começam a diminuir mais precocemente do que outros aspetos da cognição (como a memória episódica, que apenas diminui após os 70 anos), pelo que dependendo da idade dos indivíduos e do domínio da cognição que é analisado nos estudos, os resultados podem ser diferentes.³⁷

Por outro lado, os efeitos clínicos da vitamina D parecem ser não lineares, sendo mais evidentes em níveis de deficiência grave comparativamente a níveis de insuficiência, pelo que a reposição dos níveis de vitamina D pode ter impacto clínico apenas nos indivíduos com défice grave.³⁷

Considerações Finais e Perspetivas Futuras

Estudos observacionais sugerem que a deficiência de vitamina D é um marcador importante de declínio cognitivo, contudo a evidência proveniente de estudos prospetivos de longo prazo e ensaios clínicos randomizados é limitada.

São necessários estudos futuros, que analisem a exposição e o *outcome* longitudinalmente, de forma a reduzir uma potencial causalidade reversa. Adicionalmente, o nível de vitamina D deve

ser analisado longitudinalmente, pois pode variar ao longo da vida.³⁴ Considerando a longa fase prodrômica do declínio cognitivo, estes estudos devem ser também mais longos e incluir um exame neurocognitivo ao longo do tempo a partir da meia-idade, de forma a permitir a determinação do *timing* correto, duração e janela terapêutica para eventual terapêutica com vitamina D.³⁵

Ressalta-se a importância de analisar o efeito da vitamina D em capacidades cognitivas específicas,³⁵ assim como de analisar o efeito da vitamina D na cognição separadamente em cada género, uma vez que efeitos neurofisiológicos da vitamina D no cérebro poderão ser diferentes entre homens e mulheres devido a polimorfismos do recetor da vitamina D e ao facto de a expressão da proteína do recetor da vitamina D ser estrogénio-dependente.³⁴ Por último, seria importante demonstrar se a suplementação com vitamina D atrasa a progressão do declínio cognitivo nos idosos com baixos níveis de vitamina D.^{35,38} A demonstração de uma relação causal entre insuficiência/deficiência de vitamina D e disfunção cognitiva seria de enorme importância, pois haveria potencial para uma redução de um fator de risco modificável de disfunção cognitiva.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

Ambos os autores contribuíram de igual forma para o artigo e aprovaram a versão final do manuscrito.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio o bolsa ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

- Laird E, O'Halloran AM, Carey D, Healy M, O'Connor D, Moore P, et al. The Prevalence of Vitamin D Deficiency and the Determinants of 25(OH) D Concentration in Older Irish Adults: Data From The Irish Longitudinal Study on Ageing (TILDA). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018;73:519-25. doi:10.1093/gerona/glx168.
- Santos A, Amaral TF, Guerra RS, Sousa AS, Álvares L, Moreira P, et al. Vitamin D status and associated factors among Portuguese older adults: results from the Nutrition UP 65 cross-sectional study. *BMJ Open*. 2017;7:e016123. doi:10.1136/bmjopen-2017-016123.
- Yeung SSY, Reijnierse EM, Pham VK, Trappenburg MC, Lim WK, Meskers CGM, et al. Sarcopenia and its association with falls and fractures in older adults: A systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10:485-500. doi:10.1002/jcsm.12411.
- Tajar A, Lee DM, Pye SR, O'Connell MD, Ravindrarajah R, Gielen E, et al. The association of frailty with serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels in older European men. *Age Ageing*. 2013;42:352-9. doi:10.1093/ageing/afs162.
- Dhaliwal R, Aloia JF. Effect of vitamin D on falls and physical performance. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46(4):919-933. doi:10.1016/j.ecl.2017.07.004.
- Vaes AMM, Tieland M, Toussaint N, Nilwik R, Verdijk LB, van Loon LJC, et al. Cholecalciferol or 25-hydroxycholecalciferol supplementation does not affect muscle strength and physical performance in prefrail and frail older adults. *J Nutr*. 2018;148:712-20. doi:10.1093/jn/nxy024.
- Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Hamrick MW, Holick MF, Gunton JE. The roles of vitamin D in skeletal muscle: form, function, and metabolism. *Endocr Rev*. 2013;34:33-83. doi:10.1210/er.2012-1012.
- Remelli F, Vitali A, Zurlo A, Volpato S. Vitamin D deficiency and sarcopenia in older persons. *Nutrients*. 2019;11:2861. doi:10.3390/nu1122861.
- Montero-Odasso M, Duque G. Vitamin D in the aging musculoskeletal system: an authentic strength preserving hormone. *Mol Aspects Med*. 2005;26:203-19. doi:10.1016/j.mam.2005.01.005.
- LeBoff MS, Chou SH, Ratliff KA, Cook NR, Khurana B, Kim E, et al. Supplemental Vitamin D and incident fractures in midlife and older adults. *N Engl J Med*. 2022;387:299-309. doi:10.1056/NEJMoa2202106.
- Mendes J, Santos A, Borges N, Afonso C, Moreira P, Padrão P, et al. Vitamin D status and functional parameters: A cross-sectional study in an older population. *PLoS One*. 2018;13:e0201840. doi:10.1371/journal.pone.0201840.
- Wicherts IS, van Schoor NM, Boeke AJ, Visser M, Deeg DJ, Smit J, et al. Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2058-65. doi:10.1210/jc.2006-1525.
- Annweiler C, Henni S, Walrand S, Montero-Odasso M, Duque G, Duval GT. Vitamin D and walking speed in older adults: Systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2017;106:8-25. doi:10.1016/j.maturitas.2017.07.012.
- Shea MK, Fielding RA, Dawson-Hughes B. The effect of vitamin D supplementation on lower-extremity power and function in older adults: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2019;109:369-79. doi:10.1093/ajcn/nqy290.
- Mølmen KS, Hammarström D, Pedersen K, Lian Lie AC, Steile RB, Nygaard H, et al. Vitamin D3 supplementation does not enhance the effects of resistance training in older adults. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021;12:599-628. doi:10.1002/jcsm.12688.
- Scott D, Ebeling PR, Sanders KM, Aitken D, Winzenberg T, Jones G. Vitamin D and physical activity status: associations with five-year changes in body composition and muscle function in community-dwelling older adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:670-8. doi:10.1210/jc.2014-3519.
- Daly RM. Independent and combined effects of exercise and vitamin D on muscle morphology, function and falls in the elderly. *Nutrients*. 2010;2:1005-17. doi:10.3390/nu2091005.
- LeBoff MS, Murata EM, Cook NR, Cawthon P, Chou SH, Kotler G, et al. Vitamin D and Omega-3 Trial (VITAL): Effects of Vitamin D Supplements on Risk of Falls in the US Population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:2929-38. doi:10.1210/clinem/dgaa311.
- Guirguis-Blake JM, Michael YL, Perdue LA, Coppola EL, Beil TL. Interventions to Prevent Falls in Older Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2018;319:1705-16. doi:10.1001/jama.2017.21962.
- Snijder MB, van Schoor NM, Pluijm SM, van Dam RM, Visser M, Lips P. Vitamin D status in relation to one-year risk of recurrent falling in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2980-5. doi:10.1210/jc.2006-0510.
- Annweiler C, Beauchet O. Questioning vitamin D status of elderly fallers and nonfallers: a meta-analysis to address a 'forgotten step'. *J Intern Med*. 2015;277:16-44. doi:10.1111/joim.12250.
- Kalyani RR, Stein B, Valiylil R, Manno R, Maynard JW, Crews DC. Vitamin D treatment for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58:1299-310. doi:10.1111/j.1532-5415.2010.02949.x.
- Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Suppan K, Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporos Int*. 2009;20:315-22. doi:10.1007/s00198-008-0662-7.
- 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. doi:10.1136/bmj.b3692.
- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-

- analysis. *JAMA*. 2004;291:1999-2006. doi:10.1001/jama.291.16.1999.
26. Murad MH, Elamin KB, Abu Elnour NO, Elamin MB, Alkatib AA, Fatourechi MM, et al. Clinical review: The effect of vitamin D on falls: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:2997-3006. doi:10.1210/jc.2011-1193
 27. 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;17:891-7. doi:10.1359/jbmr.2002.17.5.891.
 28. US Preventive Services Task Force; Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, Davidson KW, et al. Interventions to Prevent Falls in Community-Dwelling Older Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2018;319:1696-704. doi:10.1001/jama.2018.3097
 29. Bolland MJ, Grey A, Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:847-58. doi:10.1016/S2213-8587(18)30265-1.
 30. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;303:1815-22. doi:10.1001/jama.2010.594.
 31. Tang O, Juraschek SP, Appel LJ. Design Features of Randomized Clinical Trials of Vitamin D and Falls: A Systematic Review. *Nutrients*. 2018;10:964. doi:10.3390/nu10080964.
 32. LeBoff MS, Chou SH, Murata EM, Donlon CM, Cook NR, Mora S, et al. Effects of Supplemental Vitamin D on Bone Health Outcomes in Women and Men in the VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL). *J Bone Miner Res*. 2020;35:883-93. doi:10.1002/jbmr.3958.
 33. Cummings SR, Rosen C. VITAL Findings - A Decisive Verdict on Vitamin D Supplementation. *N Engl J Med*. 2022;387:368-70. doi:10.1056/NEJMe2205993.
 34. Pavlovic A, Abel K, Barlow CE, Farrell SW, Weiner M, DeFina LF. The association between serum vitamin d level and cognitive function in older adults: Cooper Center Longitudinal Study. *Prev Med*. 2018;113:57-61. doi:10.1016/j.ypmed.2018.05.010.
 35. Goodwill AM, Szoeki C. A systematic review and meta-analysis of the effect of low vitamin D on cognition. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65:2161-8. doi:10.1111/jgs.15012.
 36. Jia J, Hu J, Huo X, Miao R, Zhang Y, Ma F. Effects of vitamin D supplementation on cognitive function and blood A β -related biomarkers in older adults with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019;90:1347-52. doi:10.1136/jnnp-2018-320199.
 37. Goodwill AM, Campbell S, Simpson S Jr, Bisignano M, Chiang C, Dennerstein L, et al. Vitamin D status is associated with executive function a decade later: Data from the Women's Healthy Ageing Project. *Maturitas*. 2018;107:56-62. doi:10.1016/j.maturitas.2017.10.005.
 38. Al-Amin M, Bradford D, Sullivan RKP, Kurniawan ND, Moon Y, Han SH, et al. Vitamin D deficiency is associated with reduced hippocampal volume and disrupted structural connectivity in patients with mild cognitive impairment. *Hum Brain Mapp*. 2019;40:394-406. doi:10.1002/hbm.24380.
 39. Feart C, Helmer C, Merle B, Herrmann FR, Annweiler C, Dartigues JF, et al. Associations of lower vitamin D concentrations with cognitive decline and long-term risk of dementia and Alzheimer's disease in older adults. *Alzheimers Dement*. 2017;13:1207-16. doi:10.1016/j.jalz.2017.03.003.
 40. Shen L, Ji HF. Vitamin D deficiency is associated with increased risk of Alzheimer's disease and dementia: evidence from meta-analysis. *Nutr J*. 2015;14:76. doi:10.1186/s12937-015-0063-7



Artigo

Raquitismo e Vitamina D

Pawel Pludowski ^{a,*}^aDepartment of Biochemistry, Radioimmunology and Experimental Medicine, The Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Poland

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2023-05-01

Accepted/Aceite: 2023-07-31

Publicado / Published: 2023-09-18

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Deficiência de Vitamina D;

Raquitismo;

Vitamina D.

Keywords:

Rickets;

Vitamin D;

Vitamin D Deficiency.

R E S U M O

A prevalência de raquitismo por défice de vitamina D continua a ser um problema grave de saúde nas populações em desenvolvimento, em regiões quer de baixo e quer de elevado índice económico. O raquitismo por défice de vitamina D é uma doença metabólica do esqueleto em desenvolvimento, que ocorre antes da fusão das epífises dos ossos longos, por alteração da mineralização e associa-se a défices de cálcio e vitamina D. Os factores de risco incluem várias patologias que se associam a défice de vitamina D tais como doença renal crónica, doença hepática, malabsorção intestinal, alteração da absorção e do metabolismo das gorduras e nutrição parentérica total de longa duração. Tendo em conta o elevado risco de saúde associado ao raquitismo, a sua prevalência e demografia assim como as consequências reais e potenciais da doença, foi realizado um consenso, do qual se apresentam as recomendações globais.

Rickets and Vitamin D

A B S T R A C T

The prevalence of vitamin D deficiency rickets continues to be a significant health problem in the developmental population in both developed and low-economic areas. Deficiency rickets is a metabolic disease of the growing skeleton, occurring before the closure of the epiphyses of long bones, consisting in disturbed bone mineralization and is etiologically associated with vitamin D and calcium deficiencies. The risk factors for rickets includes a number of conditions leading to a deficiency of vitamin D like chronic kidney disease, liver disease, intestinal malabsorption, impaired fat absorption and metabolism, and conditions requiring long-term total parenteral nutrition. Taking into account the high health risk associated with rickets, its prevalence and demographics, as well as the real and potential burden of the disease, a consensus has been reached and Global Consensus Recommendations are described.

^{*} Autor Correspondente / Corresponding Author.E-Mail: pludowski@yahoo.com (Pawel Pludowski)

Aleja Dzieci Polskich 20, 04-730, Warsaw, Poland

Introduction

Despite many global efforts in the 20th century to reduce the prevalence of vitamin D deficiency rickets, the disease continues to be a significant health problem in the developmental population in both developed and low-economic areas. This is of particular importance in Western Europe and North America, where care for migrants and refugees creates new needs and challenges for the health care systems of host countries. Prevention programs in European systems have been designed in principle for the needs of native (native) populations and not for asylum seekers or groups. Children of migrants and refugees seem to be a group particularly at risk of neglect and an increased, often unrecognized disease profile, given the lower health awareness of their caregivers and general, sometimes quite significant cultural differences in the treatment of health. In addition, it is important that in some regions of origin of immigrants there are no common disease prevention programs (preventive vaccinations, neonatal metabolic screening, obligatory vitamin supplementation, prevention of iron deficiency, folic acid in the prenatal period, nutritional standards, food enrichment, routine balance tests or also health education). Public health workers in Europe should therefore be prepared for the unpredictable increase in certain diseases due to immigration, including chronic micronutrient and vitamin deficiencies currently considered marginal.

Of course, poverty and malnutrition as well as specific nutritional deficiencies are geographically and multi-factorial, which makes it impossible to apply one overall prevention strategy. In addition to commonly known in modern pediatrics, global problems with protein, vitamin A and iron deficiencies, and two major deficiency categories prevalent in the developmental population deserve attention: vitamin D and calcium, which - especially when combined - can result in clinical rickets.

Deficiency rickets - a metabolic disease of the growing skeleton, occurring before the closure of the epiphyses of long bones, consisting in disturbed bone mineralization, is etiologically associated with vitamin D and calcium deficiencies. It is expressed by systemic and skeletal symptoms, the main of which are: softening of growing bones, resulting in pain, deformation and flexion in the limbs (varus, valgus), weakening of muscle strength, delayed psychomotor development, tendency to serious infections of the respiratory system, hypocalcemic seizures, and even cardiomyopathy. As a rule, the clinical consequences are transient, however, the skeletal deformities and growth stunting and motor retardation may be permanent. A defect of mineralization in the bone matrix after growth in the mature skeleton, similar to rickets, is referred to as osteomalacia. The flagship risk factors for rickets and osteomalacia, in addition to the natural seasonal inaccessibility of the ultraviolet B band of sunlight, include: dark skin color, the use of intense UV filters, complete covering of the body (clothing), unfavorable nutritional factors (common low-calcium diet, vitamin D deficiency in food) and lack of vitamin D supplementation. In addition, the list of risk factors for rickets includes a number of conditions leading to a deficiency of vitamin D, incl. chronic kidney disease, liver disease, intestinal malabsorption, impaired fat absorption and metabolism, and conditions requiring long-term total parenteral nutrition.

Taking into account the high health risk associated with rickets, its prevalence and demographics, as well as the real and potential burden of the disease, consensus has been reached and Global Consensus Recommendations have been formulated, which have been published.^{1,2} The most important guidelines from the cited

documents are presented below.^{1,2} The study also includes an analysis of the causes of the recently observed increase in the prevalence of deficiency rickets, referring to the latest reports.³

Selected Recommendations Regarding the Treatment and Prevention of Rickets

I. Definition and Diagnosis of Deficiency Rickets

1. Nutritional rickets, a condition involving impaired chondrocyte differentiation and abnormal mineralization of the growth plate, is caused by inadequate concentration of 25-hydroxyvitamin D [25 (OH) D] resulting from insufficient vitamin D supply and / or low calcium intake in children.
2. The diagnosis of deficiency rickets is made on the basis of: medical history, physical examination, biochemical tests and confirmed by radiographic examination (radiographs).

II. Determination of the Vitamin D Supply

The following classification of vitamin D status based on serum 25 (OH) D is recommended:

- Sufficiency > 50 nmol/L (> 20 ng / mL),
- Insufficiency 30-50 nmol/L (12-20 ng / mL),
- Deficiency <30 nmol/L (<12 ng / mL).

III. Vitamin D Toxicity

Toxic is defined as serum 25 (OH) D concentration above 250 nmol/L (> 100 ng/mL), occurring together with hypercalcemia, hypercalciuria and inhibition of parathyroid hormone (PTH) activity.

IV. Nutritional Deficiencies of Calcium

1. For children aged 0-6 and 6-12 months, an adequate supply of calcium is 200 and 260 mg per day, respectively.
2. In children over 12 months of age, the daily intake of calcium <300 mg increases the risk of rickets, regardless of the concentration of 25 (OH) D.
3. For children over 12 months of age, the team of experts recommends the following classification of dietary calcium supply:
 - Sufficiency:> 500 mg/d,
 - Insufficient supply (insufficiency): 300-500 mg/d,
 - Dietary calcium deficit (deficiency): <300 mg/d.

V. Vitamin D Supplementation for the Prevention of Rickets

1. The daily supply of 400 IU/d is an adequate dose in infants and is recommended for all children in the first year of life.
2. All children over 12 months of age should meet the vitamin D requirements, which are currently at least 600 IU/d, as recommended by the American Institutes of Medicine (IOM, USA).

VI. Vitamin D and Calcium Dosage to Treat Deficiency Rickets

The minimum recommended dose of vitamin D in the treatment of deficiency rickets is 2000 IU/d.

1. Oral calcium intake in the amount of 500 mg / day, either in the form of a diet or supplement (calcium preparations),

- should be routinely used in combination with vitamin D in the treatment of rickets, regardless of age and body weight.
2. Vitamin D treatment is recommended for a minimum period of 12 weeks, taking into account the fact that some children may require longer treatment periods.

It is worth emphasizing that the recommendations of the world consensus (including the recommendations presented above) are by definition general in nature. Therefore, they may require some logical modification or adaptation to the local conditions in individual countries, and to the biogeographic features of a given population or eating habits.

The rickets prevention strategy should take into account the target groups as well as the possibilities and availability of diagnostic resources and methods. Due to the potential risks of rickets, morbidity and even mortality resulting from untreated rickets, the European Vitamin D Association (EVIDAS) operating in Europe. The Association (EVIDAS) proposes, as part of its recommendation project, selective screening for rickets in children from special risk groups. An additional panel of laboratory tests should be performed, including clinical evaluation, in the event of the following symptoms: short stature (growth inhibition in length in serial anthropometric measurements or length deficit in relation to the population physiological norm / standard percentiles), delayed development of upright standing and locomotion, disturbances in the gait pattern, obesity, skeletal pain, especially in the lower limbs, widening of the wrists, epiphyses of long bones, osteochondral connections, deformations and dents of the long bones of the lower limbs.¹⁻⁴ These symptoms can be observed during routine physical examinations in children or during so-called health balances. Confirmation of active rickets requires conventional X-ray images (radiographs of the wrists and knees), which can show a characteristic image of a growth plate with features of impaired mineralization of the growing bone. In biochemical tests: increased levels of alkaline phosphatase (ALP) and parathyroid hormone (PTH) activity, along with decreased levels of phosphorus (P) and 25 (OH) D, are synonymous with the diagnosis of deficiency rickets. The management of diagnosed deficiency

rickets includes the use of therapeutic doses of vitamin D and calcium supplementation under the control of biochemical tests and X-rays.¹⁻⁴

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsidio o bolsa ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

1. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:394-415. doi: 10.1210/jc.2015-2175.
2. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *Horm Res Paediatr.* 2016;85:83-106. doi: 10.1159/000443136.
3. Thacher TD, Pludowski P, Shaw NJ, Mughal MZ, Munns CF, Högl W. Nutritional rickets in immigrant and refugee children. *Public Health Rev.* 2016;37:3. doi: 10.1186/s40985-016-0018-3.
4. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM. The usefulness of clinical features to identify active rickets. *Ann Trop Paediatr.* 2002;22:229-37. doi: 10.1179/027249302125001525.



Artigo

Osteoporose, Osteomalácia e Vitamina D

Mário Rui Mascarenhas ^{a,b,c,*}^a ISAMB, Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal^b Clínica de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo de Lisboa, Lda, Lisboa, Portugal^c Lusíadas Saúde, Hospital Lusíadas Amadora, Amadora, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2023-05-01

Accepted/Aceite: 2023-07-31

Publicado / Published: 2023-09-18

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Fracturas;
Osteomalacia;
Osteoporose;
Quedas;
Vitamina D;
25-hidroxi-vitamina D [25(OH)D].

Keywords:

Falls;
Fractures;
Osteomalacia;
Osteoporosis;
25-hydroxy-vitamin D [25(OH)D];
Vitamin D.

RESUMO

A hormona vitamina D regula os metabolismos do cálcio e do osso. A vitamina D tem uma acção indirecta no tecido ósseo ao regular o metabolismo fosfocálcico, sendo os principais órgãos envolvidos o rim e o intestino. Afecções e doenças crónicas destes órgãos podem causar défice de vitamina D. O défice de vitamina D é quase mundialmente epidémico e revela-se quando os níveis da 25-hidroxi-vitamina D circulante são inferiores a 20 ng/mL (50 nmol/L), o que de modo crónico podem originar osteoporose e/ou osteomalacia. Os dados de estudos entre as relações da densidade mineral óssea na coluna lombar, no fémur proximal e no rádio distal 1/3 com a 25-hidroxi-vitamina D [25(OH)D] são controversos. O défice de vitamina D prolongado afecta o risco de fractura através dos seus efeitos no metabolismo ósseo e no risco de queda, pois pode provocar osteomalacia e fraqueza muscular, originando quedas e fracturas por fragilidade óssea. Em doentes sob medicação anti-reabsortiva para a osteoporose é necessário assegurar uma suplementação de vitamina D e de cálcio. Na osteomalacia, os sintomas são geralmente inespecíficos, e na osteomalacia crónica pode haver deformações de segmentos do esqueleto, aumento do número de quedas e mesmo convulsões e/ou tetania. A terapêutica da osteomalacia deve corrigir as anomalias bioquímicas e manter os níveis da 25-hidroxi-vitamina D no sangue ≥ 30 ng/mL e a PTH nos intervalos de referência para a normalidade.

Osteoporosis, Osteomalacia and Vitamin D

ABSTRACT

The hormone vitamin D regulates calcium and bone metabolisms. Vitamin D has an indirect action on bone tissue by regulating phosphocalcium metabolism, the main organs being the kidney and intestine. Chronic diseases of these organs can lead to vitamin D deficiency. Vitamin D deficiency is almost worldwide epidemic and is revealed when the levels of circulating 25-hydroxy-vitamin D [25(OH)D] are less than 20 ng/mL (50 nmol/L), which chronically can lead to osteoporosis and/or osteomalacia. Data from studies between the relationships of bone mineral density at the lumbar spine, at the proximal femur and at the 1/3 distal radius with the 25(OH)D blood levels are controversial. Prolonged vitamin D deficiency increases the risk of fracture through its effects on the bone metabolism and the risk of falling, once it can cause osteomalacia and muscle weakness, leading to falls and fragility/osteoporotic fractures. In patients on anti-resorptive medication for osteoporosis it is necessary to ensure vitamin D and calcium supplementation. In osteomalacia, the symptoms are generally unspecific and in chronic osteomalacia deformations of skeletal segments may be detected, as well as an increased number of falls, and even convulsions and/or tetany. Treatment of osteomalacia should correct the biochemical abnormalities and maintain the blood 25(OH)D levels ≥ 30 ng/mL and the PTH blood concentrations within the reference ranges for normality.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: mascarenhasmr@gmail.com (Mário Rui Mascarenhas)Avenida Antonio Augusto Aguiar, 56, res-do-chão direito
1050-017 Lisboa, Portugal

Déficite de Vitamina D

A vitamina D é um regulador hormonal do cálcio e do metabolismo ósseo. A vitamina D em circulação provém essencialmente da síntese cutânea, após exposição aos raios solares. A vitamina D tem uma acção indirecta no tecido ósseo ao regular o metabolismo fosfocálcico, sendo os principais órgãos envolvidos o rim e o intestino. Afecções e doenças destes órgãos podem originar défice de vitamina D, o que pode levar não só à osteomalacia mas também à osteoporose. O défice de vitamina D é quase mundialmente epidémico e define-se quando os níveis da 25-hidroxi-vitamina D circulante são inferiores a 20 ng/mL (50 nmol/L).¹

1. Osteoporose

Os níveis baixos da vitamina D associam-se à menor absorção de cálcio, a um equilíbrio negativo do cálcio e a um aumento compensatório da hormona paratiroideia (PTH), o que provoca uma reabsorção óssea excessiva; a insuficiência e as formas ligeiras ou moderadas do défice de vitamina D podem acelerar a perda de massa óssea e o desenvolvimento da osteoporose, sobretudo se associadas a hiperparatiroidismo secundário, mas não provocam raquitismo nem osteomalacia.¹

As consequências do défice prolongado de vitamina D, para além do hiperparatiroidismo secundário e da perda de massa óssea pelo aumento da remodelação óssea, são o desenvolvimento progressivo da osteoporose, doença silenciosa, tendo como complicações episódios fracturários, e as alterações da mineralização que podem originar a osteomalacia.¹⁻³

Os dados de diversos estudos entre a relação da densidade mineral óssea (DMO) na coluna lombar, na extremidade proximal do fémur e no rádio distal 33% ou 1/3 com a 25-hidroxi-vitamina D [25(OH)D] são controversos.⁴ Em virtude de não existir um consenso acerca da definição do défice de vitamina D, de acordo com as posições da National Academy of Medicine e da Endocrine Society, complica ainda mais a interpretação dos resultados. Para além disso, os efeitos diferenciais do défice da vitamina D na DMO dos vários locais do esqueleto podem envolver outros factores do que apenas o défice *per se*. Assim, a variação genética associada ao polimorfismo do receptor da vitamina D pode relacionar-se com a DMO mais elevada no rádio distal 1/3 ou 33% nalguns indivíduos, portadores de um genótipo do que em pessoas portadoras de outro genótipo.

Na peri-menopausa e na pós-menopausa, devido ao défice de estrogénios, há uma diminuição da síntese da vitamina D, sendo um factor de risco para o desenvolvimento de osteoporose, quando associada ao aumento da actividade da paratormona (PTH).⁵

Eficácia Anti-Fracturária da Vitamina D e Risco de Quedas

No músculo estão expressos receptores da vitamina D e estão expressos no músculo, e a sua activação pode promover a síntese de proteínas no músculo.^{6,7} Estudos observacionais mostraram associação positiva entre a 25(OH)D e a força muscular e a função dos músculos das extremidades inferiores em pessoas idosas activas e inactivas; dados de estudos realizados em pessoas que moram na comunidade mostraram que a suplementação com vitamina D aumentava a força muscular e o equilíbrio e reduzia o risco de fracturas. Outra investigação detectou alterações musculares já antes do aparecimento de efeitos adversos no osso; finalmente outros ensaios sugerem que a fraqueza muscular proximal seja típica do défice de vitamina D.⁸⁻¹⁵

Assim, o défice prolongado de vitamina D afecta o risco de fractura através dos seus efeitos no metabolismo ósseo e no risco de queda, pois pode provocar osteomalácia e fraqueza muscular, originando quedas e fracturas por fragilidade óssea.

No que respeita às fracturas, alguns estudos prospectivos demonstraram a existência de um risco de fractura osteoporótica aumentado: risco aumentado duas a três vezes para cada diminuição de um desvio padrão da DMO na coluna lombar e na extremidade proximal do fémur.¹⁶ Num estudo controlado de seguimento durante 7 anos verificou-se um aumento do risco de fracturas da extremidade proximal do fémur em pessoas com níveis da 25(OH)D \leq 20 ng/mL, independentemente do número de quedas, do estado geral físico, da fragilidade, da função renal e das concentrações das hormonas esteróides sexuais; o aumento do risco de fracturas da extremidade proximal do fémur foi mediado, em parte, pela elevação da reabsorção óssea.¹⁷

Prescrição de Vitamina D

Em diversos países muitos alimentos já estão enriquecidos com vitamina D₃,¹⁸ o mesmo já acontecendo com vários produtos alimentares em Portugal. Os alimentos fortificados são os que foram modificados para incluir nutrientes essenciais. Em ensaios clínicos randomizados e controlados, alimentos enriquecidos com vitamina D, incluindo lacticínios, pão, sumo de laranja e cogumelos melhorados com UVB, demonstraram ser eficazes no aumento dos níveis sanguíneos da 25(OH)D, sem efeitos colaterais adversos a curto prazo.¹⁸

No défice de vitamina D recomenda-se uma terapêutica com doses farmacológicas elevadas, para atingir níveis sanguíneos de 25(OH)D \geq 30 ng/mL (75 nmol/L), pelo menos com 800 a 1000 UI/diárias de vitamina D₃.¹⁹

Um grupo preconizou uma ingestão diária mínima de 1000 mg de cálcio, 800 UI de vitamina D₃ e 1 g/kg de peso corporal de proteína como medida geral para a prevenção da osteoporose.²⁰

A suplementação de vitamina D poderá diminuir a remodelação óssea e deste modo aumentar a densidade mineral óssea. Estudos controlados indicaram que a suplementação diária com vitamina D₃ nas doses de 700 ou 800 UI (17,5 ou 20 μ g) poderá reduzir a perda ou mesmo aumentar a DMO na coluna lombar e no colo do fémur em mulheres idosas (> 65 anos).²¹

No estudo Women's Health Initiative, num subgrupo que ingeriu suplementação com vitamina D e cálcio, detectou-se um aumento no total da extremidade proximal do fémur de 1,06%.²²

Uma meta-análise, que incluiu indivíduos com idade \geq 65 anos, demonstrou que naqueles que apresentavam concentrações sanguíneas da 25(OH)D < 60 nmol/L (20ng/mL) ou que fizeram doses de vitamina D < 700 UI/d não houve redução do risco de quedas; contudo, as pessoas que receberam a dose de vitamina D de 700-1000 UI/dia tinham uma redução de 19% e se os níveis no sangue fossem \geq 60 nmol/L (20 ng/mL) a redução da taxa era de 23%.^{23,24} Noutros ensaios com pessoas deficientes em vitamina D, a suplementação com esta hormona melhorou alguns factores como a força, a função e o equilíbrio, mas sempre em associação à dose, o que levou à redução do número de quedas.²⁵

Outra meta-análise mostrou que a utilização de vitamina D na dose 800 UI/dia, em mulheres idosas, poderia reduzir a incidência de algumas fracturas osteoporóticas, mas não as de vértebras ou da anca.²⁶

A suplementação com uma associação de cálcio com vitamina D₃ pode obter benefícios acima dos atingidos apenas com a suplementação de cálcio para outras fracturas, que não fossem as de

vértebras e ou as da extremidade proximal do fêmur.²⁷ Um outro estudo mostrou que em mulheres idosas havia uma redução do risco de fracturas osteoporóticas de 10% a 20% após uma suplementação com vitamina D e cálcio.²⁸

Na osteoporose primária, o alfacalcidol e o calcitriol, em comparação com a 25(OH)D, podem apresentar melhor eficácia na prevenção da diminuição da DMO trabecular e/ou de fracturas não vertebrais.²⁹

Em doentes sob medicação anti-reabsortiva para a osteoporose é necessário assegurar uma suplementação de vitamina D e de cálcio, excepto se os níveis sanguíneos da 25(OH)D estiverem nos parâmetros de referência para a normalidade.³⁰

2. Osteomalácia

No raquitismo, devido a alteração do metabolismo ósseo em crianças com mineralização deficiente nas cartilagens de crescimento, ou na osteomalácia, causada por alteração do metabolismo ósseo em adultos, geralmente associados a um défice prolongado de vitamina D, a taxa de mineralização óssea destas entidades clínicas é muito reduzida e há um aumento acentuado do volume osteóide. No défice de vitamina D muito grave, como nas mutações do receptor da vitamina D ou no défice da enzima CYP27B1, que provoca a 1 α -hidroxilação da 25(OH)D o fenótipo esquelético caracteriza-se por encurvamento dos ossos compridos dos membros inferiores, alterações das articulações, das costelas, fracturas e as cartilagens de crescimento são anormais, com alterações da mineralização e atraso do crescimento. Nestas afecções clínicas, para além do défice de vitamina D muito acentuado, também há hipocalcemia, hipofostatemia, aumento marcado da fosfatase alcalina e da PTHi, que recruta o cálcio do osso, tentando assim normalizar a calcémia.³

Etiologia, Clínica e Laboratório

A etiologia do défice de vitamina D, que também pode causar osteomalácia, é diversificada e já foi abordada noutra revisão deste suplemento. A sintomatologia da osteomalácia é em geral inespecífica:

- mialgias e artralguas generalizadas, dores ósseas que aumentam com a actividade
- atrofia e fraqueza muscular proximal, espasmos musculares e/ou
- alterações da marcha
- e na osteomalácia prolongada pode haver:
 - deformações da coluna, dos membros,
 - aumento do número de quedas
 - convulsões ou tetania pela hipocalcémia.

Não existe qualquer exame que assegure que uma DMO muito reduzida tenha como causa a osteomalácia, num adulto. Os dados laboratoriais, da DMO e imagiológicos mais frequentemente associados são³²:

- fosfatase alcalina muito elevada, típica das doenças com alterações da mineralização do osteóide,
- hipocalcémia e/ou hipofosfatémia,
- défice de vitamina D, PTHi elevada e hipocalciúria,
- osteoporose na coluna lombar, extremidade proximal do fêmur e/ou rádio distal (1/3 ou 33%) detectada por DXA e/ou
- imagens de pseudofracturas (Rx, cintigrafia).

A biópsia da crista ilíaca é efectuada apenas em casos muito raros, nos casos em que os outros exames não permitiram detectar a etiologia da osteomalácia.

Diagnóstico Diferencial

A etiologia deve ser diferenciada da doença cancerígena metastática (também podem mostrar múltiplas zonas de captação na cintigrafia óssea; o mieloma múltiplo pode apresentar dor e fraqueza óssea e lesões líticas aos raios X), do hiperparatiroidismo primário (com hipercalcémia - que é atípica na osteomalácia, hipofosfatémia, aumento da fosfatase alcalina óssea e aumento das zonas de captação) e da osteodistrofia renal (com hiperfosfatémia).

Complicações

As fracturas por insuficiência podem ocorrer com pouco ou nenhum impacto traumático, sendo notórias as zonas soltas, tipicamente bilaterais, perpendiculares ao córtex, e habitualmente envolvem o colo do fêmur, os ramos púbico e isquiático. Zonas mais soltas nas costelas, escápulas e clavículas também foram descritas. As fracturas por compressão da coluna vertebral são pouco habituais e estão muitas vezes associadas à osteoporose. A cifoscoliose na osteomalácia crónica também foi detectada.^{31,33}

Tratamento

A terapêutica da osteomalácia não obedece a directrizes bem estabelecidas para orientação clínica bem definida. Os objetivos da terapêutica da osteomalácia devido exclusivamente ao défice de vitamina D, ao corrigir as anomalias bioquímicas e ao manter os níveis da 25^o HD no sangue ≥ 30 ng/mL e a PTH no sangue dentro do intervalo de referência para a normalidade, são:

- aliviar os sintomas,
- promover a cicatrização de fracturas,
- restaurar a resistência óssea e melhorar a qualidade de vida³¹.

Com uma terapêutica eficaz, os sintomas clínicos melhoram em algumas semanas, mas contudo, a resolução completa dos sintomas pode levar vários meses. O tratamento do défice de vitamina D provoca uma melhoria acentuada da força muscular e um alívio marcado das dores ósseas, em poucas semanas.

A 25(OH)D sérica pode ser avaliada 3 a 4 meses após o início da terapêutica. Os níveis do cálcio no sangue e do cálcio urinário devem ser monitorizados, numa fase inicial aos 3 meses e depois dos 6 a 12 meses, até que a calciúria de 24 horas seja normal. Se houver hipercalcémia ou hipercalcúria, a dose deve ser ajustada para evitar dose excessiva de vitamina D. Para doentes com deficiência grave de vitamina D, eis uma possível abordagem de dosagem³¹:

- 50 000 UI de colecalciferol (vitamina D3) *per os* um dia por semana durante 8 a 12 semanas, seguido de
- 800-2.000 UI de vitamina D3 diariamente

Com o início do tratamento, é habitual observar um aumento da fosfatase alcalina que depois diminui gradualmente; em doentes com défice prolongado de vitamina D, o hiperparatiroidismo secundário pode persistir durante muito tempo e, em casos raros, pode progredir para hiperparatiroidismo terciário hipercalcémico, sendo um reflexo da secreção autónoma da PTH, independentemente dos mecanismos de retro-controlo.

A ingestão desajustada de cálcio pode contribuir para a evolução progressiva da osteomalácia, pelo que tais doentes devem ainda ingerir 1000 mg de cálcio diário, no mínimo, enquanto estão a ser medicados para o défice da vitamina D. Esta dose deve ser aumentada nas síndromes de mal-absorção. Em caso de hepatopatia ou nefropatia crónicas não se deve utilizar vitamina D2 ou D3 de modo, prescrevendo-se então calcidiol ou calcitriol.^{31,34}

A melhoria da osteomalácia revela-se quando há aumentos da

calcúria e uma elevação impressionante na DMO (dependente da quantidade de acumulação de osteóide). O cálcio e o fósforo no sangue normalizam-se após algumas semanas de tratamento, mas a normalização da fosfatase alcalina óssea pode demorar meses.^{31,35} Esta é uma terapêutica de manutenção a longo prazo e deve ser modulada de acordo com o quadro clínico e bioquímico.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio o bolsa ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

- Arabi A, Baddoura R, El-Rassi R, El-Hajj Fuleihan G. PTH level but not 25(OH) vitamin D level predicts bone loss rates in the elderly. *Osteoporos Int.* 2012;23:971-80. doi: 10.1007/s00198-011-1659-1
- Brincat M, Gambin J, Brincat M, Calleja-Agius J. The role of vitamin D in osteoporosis. *Maturitas.* 2015;80:329-32. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.12.018
- Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell DL. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Library.* 2005. doi: 10.1002/14651858.CD000227.pub2
- Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, et al. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev.* 2019;40:1109-51. doi: 10.1210/er.2018-00126
- Lobo RA, Gompel A. Management of menopause: a view towards prevention. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10:457-70. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00269-2
- Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Dürmüller U, Stähelin HB, Dick W, et al. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res.* 2004;19:265-9. doi: 10.1359/jbmr.2004.19.2.265
- Sørensen OH, Lund B, Saltin B, Lund B, Andersen RB, et al. Myopathy in bone loss of ageing: improvement by treatment with 1 alpha-hydroxycholecalciferol and calcium. *Clin Sci.* 1979;56:157-61. doi: 10.1042/cs0560157
- Wicherts IS, van Schoor NM, Boeke AJP, Visser M, Deeg DJH et al. Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;6:6. doi: 10.1210/jc.2006-1525
- Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, John Orav EJ, Hu FB, Zhang Y, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better low-extremity function in both active and inactive persons aged ≥ 60y. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:752-8. doi: 10.1093/ajcn/80.3.752
- Bischoff-Ferrari HA, Stähelin HB, Dick W, Akos R, Knecht M et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2003;18:343-51. doi: 10.1359/jbmr.2003.18.2.343
- Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Suppan K, Fahrleitner-Pammer A, et al. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on fall and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteopor Int.* 2008;16:16. doi: 10.1007/s00198-008-0662-7
- Bischoff-Ferrari HA, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Effect of cholecalciferol plus calcium on falling in ambulatory older men and women; a 3-year randomized controlled trial. *Arc Intern Med.* 2006;166:424-30. doi: 10.1001/archinte.166.4.424
- Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Abrams C, Nachtigall D, et al. Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res.* 2000;15:1113-8. doi: 10.1359/jbmr.2000.15.6.1113
- Broe K, Chen TC, Weinberg J, Bischoff-Ferrari HA, Holick MF et al. A higher dose of vitamin D reduces the risk of falls in nursing home residents; a randomized, multiple dose study. *J Am Geriatr Sc.* 2007;55:234-9. doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01048.x.
- Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S et al. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacia bone involvement. *Calcif Tissue.* 2000;66:419-24. doi: 10.1007/s002230010085
- Marshall D, Ihonell O, Wedel H. Metanalysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ.* 1996;312:1254-9. doi: 10.1136/bmj.312.7041.1254
- Cauley JA, Lacroix AZ, Wu L, Horwitz M, Danielson ME, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk for hip fractures. *Ann Intern Med.* 2008;149:242-50. doi: 10.7326/0003-4819-149-4-200808190-00005
- Pilz S, März W, Cashman KD, Kiely ME, Whiting SJ, et al. Rationale and plan for vitamin D food fortification: a review and guidance. *Front Endocrinol.* 2018;9:373. doi: 10.3389/fendo.2018.00373
- Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;175:125-35. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.01.021
- Compston J, Cooper A, Cooper C, Francis R, Kanis JA. National Osteoporosis Guiding Group. Guideline for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK. www.sheffield.ac.uk/NOGG [updated July 2010]. doi: 10.1016/j.maturitas.2008.11.022
- Grados F, Brazier M, Kamel S, Duver S, Heurtebize N, et al. Effects on bone mineral density of calcium and vitamin D supplementation in elderly women with vitamin D deficiency. *Joint Bone Spine.* 2003;70:203-8. doi: 10.1016/s1297-319x(03)00046-0
- Jackson RD, LaCroix AZ, Boushey CJ, Dawson-Hughes B, Lappe JM, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med.* 2006;354:669-83. doi: 10.1007/s00198-015-3386-5
- Bergman GJD, Fan T, McFetridge JT, Sen SS. Efficacy of vitamin D3 supplementation in preventing fractures in elderly women: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2010;26:1193-201. doi: 10.1185/03007991003659814
- Pilz S, Armin Zittermann A, Trummer C, Theiler-Schwetz V, Lerchbaum E, et al. Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence. *Endocr Connect.* 2019;8:R27-R43. doi: 10.1530/EC-18-0432
- Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour J-P, Boonen S, Burckhardt P, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int.* 2010;21:1151-4. doi: 10.1007/s00198-010-1285-3
- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Stähelin HB, Orav JE, Stuck AE, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J.* 2009;339:3692. doi: 10.1136/bmj.b3692
- Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, et al. Vitamin D and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med.* 1992;327:1637-42. doi: 10.1056/NEJM199212033272305
- Compston J, Brownrigg C, Cooper A, Cooper C, Davies C, et al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update. *Maturitas.* 2013;75:392-6. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.05.013
- Need AG, O'Loughlin PD, Morris HA, Coates PS, Horowitz M, et al. Vitamin D metabolites and calcium absorption in severe vitamin deficiency. *J Bone Miner Res.* 2008;23:1859-63. doi: 10.1359/jbmr.080607
- Lips P, van Schoor NM. The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25:585-91. doi: 10.1016/j.beem.2011.05.002
- Tiefenbach M, Scheel M, Maier A, Gehlen M, Schwarz-Eywill SM, et al. Osteomalacia - Clinical aspects, diagnostics and treatment. *Z Rheumatologie.* 2018;77:703-8. doi: 10.1007/s00393-018-0510-x
- Fukumoto S, Ozono K, Michigami T, Minagawa M, Okazaki R, et al. Pathogenesis and diagnostic criteria for rickets and osteomalacia—proposal by an expert panel supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, the Japanese Society for Bone and Mineral Research, and the Japan Endocrine Society. *J Bone Miner Metab.* 2015;33:467-73. doi: 10.1507/endocrj.EJ15-0289
- Motosuneya T, Asazuma T, Yasuoka H, Tsuji T, Fujikawa K. Severe kyphoscoliosis associated with osteomalacia. *Spine J.* 2006;6:587-90. doi: 10.1016/j.spinee.2006.01.008
- Manson JE, Brannon PM, Rosen CJ, Taylor CL. Vitamin D Deficiency - Is There Really a Pandemic? *N Engl J Med.* 2016;375:1817-20. doi: 10.1056/NEJMp1608005
- Allen SC, Raut S. Biochemical recovery time scales in elderly patients with osteomalacia. *J R Soc Med.* 2004;97:527-30. doi: 10.1177/014107680409701104



Artigo

Síndromes de Mal-Absorção Intestinal e Cirurgia Bariátrica e Vitamina D



Filipe M Cunha ^{a,*}, Sara Ribeiro ^{b,c}, Ana Varela ^{b,c}

^aServiço de Endocrinologia do Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa, Penafiel, Portugal

^bServiço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar e Universitário de São João, Porto, Portugal

^cFaculdade de Medicina da Universidade do Porto

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2023-05-01

Accepted/Aceite: 2023-07-31

Publicado / Published: 2023-09-18

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Cirurgia Bariátrica;

Má Absorção;

Obesidade;

Vitamina D.

Keywords:

Bariatric Surgery;

Malabsorption;

Obesity;

Vitamin D.

R E S U M O

A deficiência de vitamina D é comum em doentes com síndromes malabsorptivos e em doentes submetidos a cirurgia bariátrica. Como 80% a 90% da vitamina D é sintetizada na pele, não é claro como a má absorção intestinal pode causar deficiência desta vitamina. No entanto, quando é necessário corrigir deficiências ou suplementar com vitamina D o componente malabsorptivo ganha importância. Diferentes doses de suplementação de vitamina D são sugeridas por diferentes entidades. Apesar da ausência de consenso, há uma recomendação geral que o dobre ou triplo da dose de vitamina D é frequentemente necessária. Para mais, doentes com obesidade aparentam ter resistência à suplementação com vitamina D e doses mais altas são também necessárias. Após a cirurgia bariátrica, a suplementação com vitamina D é recomendada em todos os doentes, mas as doses sugeridas variam entre 2000U a 4000U, mas doses adaptadas aos níveis de $v25\text{OH}$ vitamina D séricas do doente são, por vezes, requeridas. Quando existe deficiência de vitamina D, algumas sociedades recomendam duplicar ou triplicar a dose sugerida para a população adulta geral. Tanto a vitamina D2 (colecalfiferol) como a D3 (ergocalciferol) podem ser usadas, embora a vitamina D2 pareça ser mais eficaz. O calcidiol (também conhecido como calcifidiol ou 25-hydroxycolecalfiferol) é uma alternativa mais hidrofílica e mais facilmente absorvível que pode ser experimentada quando o colecalfiferol não consegue normalizar os níveis séricos de $25(\text{OH})$ vitamina D. Formas parentais podem ser tentadas quando as formulações entéricas não são eficazes.

Intestinal Malabsorption Syndrome and Bariatric Surgery and Vitamin D

A B S T R A C T

Vitamin D deficiency is common in patients with malabsorption syndromes and in patients submitted to bariatric procedures. Since 80% to 90% of vitamin D is synthesized in the skin, it is not clear how intestinal malabsorption causes vitamin deficiency. However, when vitamin D deficiency correction or supplementation is needed, the malabsorption component gains importance. Different vitamin D supplementation doses are suggested for different entities. Despite the absence of consensus, there is the general recommendation that double or triple 25(OH) vitamin D supplementation dose is often needed. In addition, obese patients seem to have resistance to vitamin D supplementation and frequently higher doses are necessary. After bariatric surgery, vitamin D supplementation is recommended in all patients, but the supplementation doses suggested varies between 2000 U to 4000 U and dose tailored to the patient 25OH vitamin D levels is sometimes required. When vitamin D deficiency is present, some societies suggested double or triple the recommended vitamin D correction doses for the general population. Both vitamin D2 (cholecalciferol) and D3 (ergocalciferol) can be used although vitamin D2 seems to be more efficient. Calcidiol (25-hydroxycholecalciferol) is a more hydrophilic alternative and may be more easily absorbed than cholecalciferol and may be attempted when cholecalciferol fails to normalize serum 25(OH) vitamin D levels. Parenteral forms may be used if enteral formulations fail.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: filipemrcunha@gmail.com (Filipe M Cunha)

Endocrinology Department, Centro Hospitalar Tâmega e Sousa

Avenida do Hospital Padre Américo 210,

4564-007 Guilhufe, Penafiel, Portugal

Síndromes de Má Absorção Intestinal

A prevalência de deficiência de vitamina D em doentes com síndromes de má absorção intestinal é maior do que na população geral.¹⁻⁵ A prevalência de deficiência de vitamina D depende do critério diagnóstico usado.³⁻⁵ A título de exemplo, em doentes com doença de Crohn a prevalência de deficiência de vitamina D, definida como níveis de 25(OH) vitamina D [25(OH)D] <20 ng/mL, varia entre 32% e 63%.⁶⁻⁹ Nos doentes com fibrose cística e insuficiência pancreática exócrina, a prevalência de valores de 25(OH)D <30 ng/mL pode chegar a 74%.^{10,11}

A causa desta associação não pode ser atribuída exclusivamente à má absorção de vitamina D, que ocorre principalmente no jejuno e íleo terminal, uma vez que a síntese cutânea de vitamina D contribui com 80%-90% das necessidades desta vitamina.^{12,13} Exposição solar de raios UV-B insuficiente,^{4,14,15} inflamação intestinal,^{4,16} hiperparatiroidismo secundário a deficiente absorção intestinal de cálcio^{4,17} ou tratamento com glucocorticoides parecem ser as principais causas de deficiência de vitamina D nesta população.⁴ No entanto, a redução da absorção intestinal de vitamina D reveste-se de enorme importância quando é necessário suplementação oral para corrigir deficiências desta vitamina. Os mecanismos que contribuem para a diminuição da capacidade absorptiva são: redução da área de superfície intestinal em doentes com ressecções do intestino delgado, esteatorreia devido à má absorção de gorduras na fibrose cística, pancreatite crónica, cancro de pâncreas ou uma redução da área de superfície intestinal por atrofia das vilosidades na doença de Crohn.⁴

As doses habituais de suplementação com vitamina D podem não ser eficazes para normalizar os valores de 25(OH)D. De uma forma geral, as várias recomendações sobre suplementação de vitamina D em doentes com síndromes mal-absorptivos sugerem duplicar ou triplicar a dose de suplementação de vitamina D sugeridos para a população geral.^{3,12,18} Tanto a suplementação com vitamina D2 (colecalfiferol) ou D3 (ergocalciferol) pode ser usada^{2,12} embora a vitamina D3 pareça ser mais eficaz em normalizar os valores de 25(OH)D e, portanto, deverá ser privilegiada.¹⁹ Uma possível alternativa nestes doentes poderá ser o calcidiol (também conhecido como calcifidiol ou 25-hidroxicolecalciferol), mais hidrofílico que o colecalfiferol, com uma subida de 25(OH)D mais rápida e com uma curva-dose resposta mais linear.^{3,20-22} No caso da doença celíaca, uma dieta sem glúten é indispensável.²³ Por fim, em doentes em que a suplementação oral não é eficaz em corrigir a deficiência da vitamina D poderão ser utilizadas formas parentéricas.^{1,12,18}

A suplementação será diferente segundo da síndrome de má absorção,⁴ sendo que na:

- Fibrose cística: 1200 UI de colecalfiferol a cada duas semanas para doentes com menos de 5 anos de idade e 5000 UI a cada duas semanas para os doentes com mais de 5 anos de idade;
- Doença de Crohn: 2000 UI de colecalfiferol/dia;
- Doença celíaca: dieta sem glúten + 1000 mg de cálcio/dia + 32 000 UI de colecalfiferol/semana;
- Pancreatite crónica: 20 000 – 60 000 UI de colecalfiferol/semana, podendo chegar as 140 000 UI /semana;
- Síndrome do intestino curto: 20 000-40 000 UI de colecalfiferol/semana.

No entanto, a normalização do status de vitamina D em alguns doentes pode não ser conseguida mesmo com doses orais muito altas de colecalfiferol (10 000 a 50 000 UI diário).⁴ A monitorização do tratamento é feita igual que nos doentes sem síndromes de má absorção com doseamentos de 25(OH) D três a quatro me-

ses após início do tratamento, exceto se os suplementos são feitos com calcitriol.^{4,12} É importante monitorizar os níveis sanguíneos de cálcio, fosfato PTH e cálcio urinário para prevenir o possível desenvolvimento de hipercalcemia sobretudo nos doentes tratados com agonistas da vitamina D.¹²

Obesidade e Cirurgia Bariátrica

A obesidade associa-se frequentemente a deficiência/insuficiência de vitamina D.²⁴⁻²⁶ Os possíveis mecanismos para esta associação são: sequestração de vitamina D no tecido adiposo com diminuição dos seus níveis plasmáticos, menor exposição solar dos doentes com obesidade ou menor ingestão alimentar de vitamina D.²⁴⁻²⁷

O tratamento actual mais eficaz para a obesidade é a cirurgia bariátrica, sendo os dois procedimentos mais comuns o bypass gástrico em Y-de-Roux (BGRY) e a gastrectomia vertical (GV), também conhecido por sleeve gástrico.^{28,29} A deficiência de vitamina D é comum antes da cirurgia bariátrica assim como após esta,³⁰ sendo um dos potenciais responsáveis pela pior saúde óssea dos doentes submetidos a esta técnica.³¹ Os outros fatores deletérios serão a perda da carga mecânica a que os ossos estão sujeitos após a perda de peso, a mal-absorção de cálcio, e hiperparatiroidismo secundário decorrente (nos doentes submetidos a BGRY) e as alterações das hormonas intestinais provocados pela alteração da fisiologia intestinal.^{1,3,31-33}

Os doentes com obesidade e deficiência de vitamina D são mais resistentes à suplementação com vitamina D comparativamente com doentes normoponderais.³⁴ Doses mais elevadas são muitas vezes necessárias para atingir os alvos de 25(OH)D.^{3,12}

No caso dos doentes submetidos a cirurgia bariátrica, suplementação com vitamina D no pós-operatório em todos os doentes está recomendado.^{28,29,35} No entanto, as doses que as diversas sociedades científicas recomendam variam de 2000 a 4000UI por dia, 36 000 UI por dia²⁹ ou o dobro ao triplo da dose diária recomendada de vitamina D para a população geral.^{3,12} Doentes com deficiência de vitamina D necessitam de doses maiores de vitamina D com a sugestão das 2 ou 3 vezes da dose recomendada para a população geral a ser usada pela Endocrine Society,¹² mas outras doses foram sugeridas.^{29,37-39} Contudo, não existe consenso quanto a melhor estratégia a utilizar.³ Suplementações personalizadas baseadas na resposta individual do doente e níveis de 25(OH)D séricos já foram avançadas.³² Em doentes com má resposta à suplementação ou correcção com colecalfiferol, o calcidiol poderá ser uma alternativa já que, sendo mais hidrofílico, poderá ser mais facilmente absorvido em doentes submetidos a procedimentos com componente mal-absorptivo.^{3,20-22} Em doentes em que a suplementação oral não é capaz de corrigir a deficiência da vitamina D poderão ser utilizadas formas parentéricas.^{1,12,18}

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

FMC e AV fizeram a revisão bibliográfica e escreveram o manuscrito. SR reviu o manuscrito.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio o bolsa ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

- Bilezikian JP, Formenti AM, Adler RA, Binkley N, Bouillon R, Lazaretti-Castro M, et al. Vitamin D: Dosing, levels, form, and route of administration: Does one approach fit all? *Rev Endocr Metab Disord*. 2021;22:1201-18. 10.1007/s11154-021-09693-7
- Giustina A, Adler RA, Binkley N, Bouillon R, Ebeling PR, Lazaretti-Castro M, et al. Controversies in Vitamin D: Summary Statement From an International Conference. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:234-40. 10.1210/jc.2018-01414
- Dominguez LJ, Farruggia M, Veronese N, Barbagallo M. Vitamin D Sources, Metabolism, and Deficiency: Available Compounds and Guidelines for Its Treatment. *Metabolites*. 2021;11. 10.3390/metabol11040255
- Margulies SL, Kurian D, Elliott MS, Han Z. Vitamin D deficiency in patients with intestinal malabsorption syndromes—think in and outside the gut. *J Dig Dis*. 2015;16:617-33. 10.1111/1751-2980.12283
- Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;144 Pt A:138-45. 10.1016/j.jsmb.2013.11.003
- Ananthakrishnan AN, Cheng SC, Cai T, Cagan A, Gainer VS, Szolovits P, et al. Association between reduced plasma 25-hydroxy vitamin D and increased risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:821-7. 10.1016/j.cgh.2013.10.011
- Jahnsen J, Falch JA, Mowinkel P, Aadland E. Vitamin D status, parathyroid hormone and bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37:192-9. 10.1080/003655202753416876
- Suibhne TN, Cox G, Healy M, O'Morain C, O'Sullivan M. Vitamin D deficiency in Crohn's disease: prevalence, risk factors and supplement use in an outpatient setting. *J Crohns Colitis*. 2012;6:182-8. 10.1016/j.crohns.2011.08.002
- Veit LE, Maranda L, Fong J, Nwosu BU. The vitamin D status in inflammatory bowel disease. *PLoS One*. 2014;9:e101583. 10.1371/journal.pone.0101583
- Rovner AJ, Stallings VA, Schall JI, Leonard MB, Zemel BS. Vitamin D insufficiency in children, adolescents, and young adults with cystic fibrosis despite routine oral supplementation. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:1694-9. 10.1093/ajcn/86.5.1694
- Wood C, Hasan S, Darukhanavala A, Tangpricha V. A Clinician's guide to vitamin D supplementation for patients with cystic fibrosis. *J Clin Transl Endocrinol*. 2021;26:100273. 10.1016/j.jcte.2021.100273
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1911-30. 10.1210/jc.2011-0385
- Janousek J, Pilarova V, Macakova K, Nomura A, Veiga-Matos J, Silva DD, et al. Vitamin D: sources, physiological role, biokinetics, deficiency, therapeutic use, toxicity, and overview of analytical methods for detection of vitamin D and its metabolites. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2022;59:517-54. 10.1080/10408363.2022.2070595
- Chandra P, Wolfenden LL, Ziegler TR, Tian J, Luo M, Stecenko AA, et al. Treatment of vitamin D deficiency with UV light in patients with malabsorption syndromes: a case series. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2007;23:179-85. 10.1111/j.1600-0781.2007.00302.x
- Koutkia P, Lu Z, Chen TC, Holick MF. Treatment of vitamin D deficiency due to Crohn's disease with tanning bed ultraviolet B radiation. *Gastroenterology*. 2001;121:1485-8. 10.1053/gast.2001.29686
- Mangin M, Sinha R, Fincher K. Inflammation and vitamin D: the infection connection. *Inflamm Res*. 2014;63:803-19. 10.1007/s00011-014-0755-z
- Selby PL, Davies M, Adams JE, Mawer EB. Bone loss in celiac disease is related to secondary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 1999;14:652-7. 10.1359/jbmr.1999.14.4.652
- Pludowski P, Takacs I, Boyanov M, Belaya Z, Diaconu CC, Mokhort T, et al. Clinical Practice in the Prevention, Diagnosis and Treatment of Vitamin D Deficiency: A Central and Eastern European Expert Consensus Statement. *Nutrients*. 2022;14. 10.3390/nu14071483
- 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;95:1357-64. 10.3945/ajcn.111.031070
- Quesada-Gomez JM, Bouillon R. Is calcifediol better than cholecalciferol for vitamin D supplementation? *Osteoporos Int*. 2018;29:1697-711. 10.1007/s00198-018-4520-y
- Sosa Henriquez M, Gomez de Tejada Romero MJ. Cholecalciferol or Calcifediol in the Management of Vitamin D Deficiency. *Nutrients*. 2020;12. 10.3390/nu12061617
- Vieth R. Vitamin D supplementation: cholecalciferol, calcifediol, and calcitriol. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74:1493-7. 10.1038/s41430-020-0697-1
- Mager DR, Qiao J, Turner J. Vitamin D and K status influences bone mineral density and bone accrual in children and adolescents with celiac disease. *Eur J Clin Nutr*. 2012;66:488-95. 10.1038/ejcn.2011.176
- Earthman CP, Beckman LM, Masodkar K, Sibley SD. The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: considerations and implications. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36:387-96. 10.1038/ijo.2011.119
- Migliaccio S, Di Nisio A, Mele C, Scappaticcio L, Savastano S, Colao A, et al. Obesity and hypovitaminosis D: causality or casualty? *Int J Obes Suppl*. 2019;9:20-31. 10.1038/s41367-019-0010-8
- Pramono A, Jocken JWE, Essers YPG, Goossens GH, Blaak EE. Vitamin D and Tissue-Specific Insulin Sensitivity in Humans With Overweight/Obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:49-56. 10.1210/jc.2018-00995
- Hajhashemy Z, Shahdadian F, Ziaei R, Saneei P. Serum vitamin D levels in relation to abdominal obesity: A systematic review and dose-response meta-analysis of epidemiologic studies. *Obes Rev*. 2021;22:e13134. 10.1111/obr.13134
- Di Lorenzo N, Antoniou SA, Batterham RL, Busetto L, Godoroja D, Iossa A, et al. Clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) on bariatric surgery: update 2020 endorsed by IFSO-EC, EASO and ESPCOP. *Surg Endosc*. 2020;34:2332-58. 10.1007/s00464-020-07555-y
- Mechanick JI, Apovian C, Brethauer S, Garvey WT, Joffe AM, Kim J, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutrition, metabolic, and nonsurgical support of patients undergoing bariatric procedures - 2019 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology, The Obesity Society, American Society for Metabolic & Bariatric Surgery, Obesity Medicine Association, and American Society of Anesthesiologists. *Surg Obes Relat Dis*. 2020;16:175-247. doi: 10.1016/j.soard.2019.10.025.
- Araujo MM, Mendes MM, Lanham-New SA, Borges LP, da Costa TH, de Carvalho KM, et al. Frequency of Vitamin D Deficiency and Associated Factors in Long-term Bariatric Surgery Patients: a Cross-sectional Study. *Obes Surg*. 2022;32:2386-96. doi: 10.1007/s11695-022-06090-0
- Hadi YB, Mann R, Sohail AH, Shah-Khan SM, Szoka N, Abunnaja S, et al. Metabolic bone disease and fracture risk after gastric bypass and sleeve gastrectomy: comparative analysis of a multi-institutional research network. *Surg Obes Relat Dis*. 2022;18:604-9. 10.1016/j.soard.2021.12.020
- Peterson LA, Zeng X, Caufield-Noll CP, Schweitzer MA, Magnuson TH, Steele KE. Vitamin D status and supplementation before and after bariatric surgery: a comprehensive literature review. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12:693-702. 10.1016/j.soard.2016.01.001
- Stein EM, Carrelli A, Young P, et al. Bariatric surgery results in cortical bone loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:541-9. 10.1210/jc.2012-2394
- de Oliveira LF, de Azevedo LG, da Mota Santana J, de Sales LP, Pereira-Santos M. Obesity and overweight decreases the effect of vitamin D supplementation in adults: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21:67-76. 10.1007/s11154-019-09527-7
- Li Z, Zhou X, Fu W. Vitamin D supplementation for the prevention of vitamin D deficiency after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2018;72:1061-70. 10.1038/s41430-017-0059-9
- O'Kane M, Parretti HM, Pinkney J, Welbourn R, Hughes CA, Mok J, et al. British Obesity and Metabolic Surgery Society Guidelines on perioperative and postoperative biochemical monitoring and micronutrient replacement for patients undergoing bariatric surgery-2020 update. *Obes Rev*. 2020;21:e13087. 10.1111/obr.13087
- Aspray TJ, Bowring C, Fraser W, Gittoes N, Javaid MK, Macdonald H, et al. National Osteoporosis Society vitamin D guideline summary. *Age Ageing*. 2014;43:592-5. 10.1093/ageing/afu093
- Francis RM, Aspray TJ, Bowring CE, Fraser WD, Gittoes NJ, Javaid MK, et al. National Osteoporosis Society practical clinical guideline on vitamin D and bone health. *Maturitas*. 2015;80:119-21. 10.1016/j.maturitas.2014.11.018
- Parrott J, Frank L, Rabena R, Craggs-Dino L, Isom KA, Greiman L. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Integrated Health Nutritional Guidelines for the Surgical Weight Loss Patient 2016 Update: Micronutrients. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13:727-41. 10.1016/j.soard.2016.12.018



Artigo

Hiperparatiroidismo Primário, Hipoparatiroidismo e Vitamina D



Luís Cardoso ^{a,b,c,#,*}, Mafalda Martins Ferreira ^{a,#}

^a Serviço de Endocrinologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

^b Instituto de Investigação e Inovação em Saúde da Universidade do Porto, Porto, Portugal

^c Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

* Os autores contribuíram igualmente para o artigo

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2023-05-01

Accepted/Aceite: 2023-07-31

Publicado / Published: 2023-09-18

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Cálcio;
Hiperparatiroidismo;
Hipoparatiroidismo;
Paratormona;
Suplementação;
Vitamina D.

Keywords:

Calcium;
Hyperparathyroidism;
Hypoparathyroidism;
Parathyroid Hormone;
Supplementation;
Vitamin D.

R E S U M O

A utilização dos análogos ativos da vitamina D no hipoparatiroidismo está bem estabelecida, uma vez que os níveis baixos da paratormona (PTH) reduzem a atividade da 1 alfa-hidroxilase renal, reduzindo a síntese de 1,25-OH-vitamina D e consequentemente o cálcio e o magnésio séricos e aumentando a fosfatémia.

No hiperparatiroidismo primário, o défice de vitamina D contribui adicionalmente para a elevação da PTH e do cálcio sérico e para a redução da fosfatémia. Além disso, aumenta o risco de *hungry bone syndrome* no pós-operatório. A suplementação com vitamina D no hiperparatiroidismo primário é segura se a hipercalecémia for ligeira (<12 mg/dL) e se for feita uma monitorização periódica dos níveis de cálcio e associa-se a redução da remodelação óssea, do risco de *hungry bone syndrome* e menores níveis de PTH no pós-operatório. O objetivo será o atingimento de valores de 25-OH-vitamina D de pelo menos 20 ng/mL nestes doentes.

Primary Hyperparathyroidism, Hypoparathyroidism and Vitamin D

A B S T R A C T

The use of active vitamin D analogues in hypoparathyroidism is well established, since low levels of parathyroid hormone (PTH) reduce the activity of renal 1 alpha-hydroxylase, reducing the synthesis of 1,25-OH-vitamin D and consequently decreasing serum calcium and magnesium and increasing phosphatemia.

In primary hyperparathyroidism, vitamin D deficit additionally contributes to the elevation of PTH and serum calcium and to the reduction of phosphatemia. In addition, it increases the risk of hungry bone syndrome postoperatively. Vitamin D supplementation in primary hyperparathyroidism is safe if hypercalcemia is mild (<12 mg/dL) and if calcium levels are periodically monitored, and is associated with reduced bone remodelling, the risk of hungry bone syndrome and lower postoperative PTH levels. A minimum 25OH-vitamine D of 20 ng/mL is advised in these patients.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: lcardoso@i3s.up.pt (Luís Miguel Cardoso)

Praceta Professor Mota Pinto, 3004-561 Coimbra, Portugal

Hiperparatiroidismo Primário

A deficiência de vitamina D é um achado muito frequente na população geral e pode ser ainda mais frequente nas pessoas com hiperparatiroidismo primário (HPT), afetando entre ~30%-90% dos doentes, variando conforme a definição de insuficiência/deficiência empregue no estudo.¹⁻⁷ Como é sabido, a razão molar entre a 25OHD e a 1,25(OH)2D é de 1000:1, pelo que é pouco provável que os níveis baixos de 25OHD sejam afetados em larga medida pela estimulação da 1-alfa hidroxilase pela PTH e hipofosfatemia e subsequente conversão em 1,25(OH)2D.^{8,9} Não obstante, os níveis elevados de 1,25(OH)2D aumentam a expressão da 24-hidroxilase levando à inativação da 25OHD e 1,25(OH)2D e esta parece ser a razão mais plausível para os níveis de reduzidos de 25OHD no HPT.⁸⁻¹⁰ Outros fatores que podem contribuir incluem: níveis mais baixos de proteína de ligação à 25OHD no HPT; 1,25(OH)2D inibe a síntese dos precursores da vitamina D na pele e no fígado; aumento da clearance metabólica de vitamina D.¹¹

Os efeitos da insuficiência/deficiência de vitamina D no HPT são diversos e reconhecidos há bastante tempo.¹² Associa-se a um aumento do peso da paratiróide, a níveis plasmáticos mais elevados de PTH, cálcio e fosfatase alcalina, bem como níveis mais baixos de fosfato.^{8,13} A doença óssea associada à insuficiência/deficiência de vitamina no HPT parece ser mais severa e aumentar o risco de síndrome do *hungry bone* no pós-operatório, associando-se a menor densidade mineral óssea na anca e no antebraço.^{8,14}

Os objetivos do tratamento ou suplementação com vitamina D no HPT são múltiplos e incluem: i) facilitar o diagnóstico diferencial entre HPT primário e secundário à insuficiência/deficiência de vitamina D; reduzir os níveis de PTH e a remodelação óssea pré-operatória com o objetivo de reduzir o risco de hipocalcemia pós-operatória e a síndrome do osso faminto; e iii) avaliar os potenciais efeitos a longo prazo do tratamento ou suplementação de vitamina D na densidade mineral óssea, risco de fratura, função muscular e risco cardiovascular.⁹ A segurança do tratamento da insuficiência/deficiência tem sido demonstrada em diversos estudos.¹⁵⁻¹⁷ Em doentes com HPT ligeiro (i.e., calcemia <12 mg/dL), o tratamento da deficiência de vitamina D (i.e., 50 000 UI por semana no primeiro mês seguidos de 50 000 UI por mês) associou-se a uma redução de 26% nos níveis de PTH e 18% na fosfatase alcalina após um ano, sem alterar significativamente os níveis de cálcio sérico ou urinário.¹⁸ A densidade mineral óssea da coluna aumentou 2,5% e o telopéptido C-terminal aumentou 22% após 6 meses de tratamento (2 800 UI por dia) em doentes com cálcio ionizado <6,41 mg/dL, sem modificarem os níveis de cálcio sérico ou urinário.¹⁵ No pós-operatório (i.e., 6 meses após cirurgia), os doentes tratados mantiveram níveis de PTH mais baixos que o grupo não tratado. Estes achados foram corroborados em duas meta-análises envolvendo mais de 3 centenas de doentes cada.^{16,17} Assim, recomenda-se o tratamento da insuficiência/deficiência da vitamina D, com 800-1 000 UI diárias como ponto de partida, tendo como objetivo manter os níveis de 25OHD >20 ng/mL ou mesmo >30 ng/mL, uma vez que este valor corte mais elevado se associa a maiores reduções na PTH.^{8,19,20}

Hipoparatiroidismo

O hipoparatiroidismo resulta da ausência de PTH e/ou da diminuição dos seus efeitos, nomeadamente diminuição da absorção intestinal de cálcio, diminuição da reabsorção óssea e diminuição da reabsorção renal de cálcio acompanhada por aumento da reabsorção de fosfato, levando a hipocalcemia crónica e hiperfos-

fatemia.²⁰ Conforme mencionado previamente a PTH estimula a ativação renal de vitamina D, através da regulação da expressão 1-alfa hidroxilase, que no hipoparatiroidismo fica comprometida. Há duas abordagens ao tratamento do hipoparatiroidismo: 1) uma convencional, que inclui a vitamina D (ativa e não ativa) e cálcio; 2) uma segunda linha, orientada pela fisiopatologia da doença, que consiste na reposição da hormona em falta (i.e., PTH).

O principal objetivo do tratamento “convencional” é manter as concentrações de cálcio no limite inferior ou ligeiramente abaixo do limite inferior do intervalo de referência, mantendo os doentes sem sinais ou sintomas de hipocalcemia.^{20,21} Não existem dados que permitam recomendar um valor ideal de calcemia, no entanto, a normalização da calcemia leva frequentemente a calciúria, nefrolitíase e nefrocalcinose.²⁰ Outros objetivos adicionais incluem: 1) manter a calciúria no intervalo normal, para o género e idade; 2) a fosfatemia no intervalo do intervalo do normal; 3) o produto entre o fosfato e o cálcio séricos inferior a 55 mg²/dL² (4,4 mmol²/L²); 4) a magnesemia no intervalo do intervalo do normal; 4) níveis de 25OHD adequados (e.g., >30 ng/mL e <50 ng/mL).^{20,21}

O tratamento “convencional” do hipoparatiroidismo consiste nos análogos ativos da vitamina D, e.g., 0,5-2 µg/dia de alfacalcidol (1α(OH)D) ou 0,5-1,0 µg/dia de calcitriol (1,25(OH)D).^{21,22} A biodisponibilidade, após ingestão oral, é de ~70% para o calcitriol e ~40% para o alfacalcidol, pelo que é necessária uma dose 1,5 a 2x superior de alfacalcidol para o tratar o hipoparatiroidismo.²³ Durante a adolescência, as doses de análogos ativos da vitamina D e suplementos de cálcio podem ser mais elevadas devido às necessidades de crescimento.²¹ Por outro lado, a ativação da vitamina D noutras células e tecidos, além do rim, parece ter benefícios sistémicos, pelo que também se recomenda o tratamento ou suplementação de formas não ativas de vitamina D.¹¹ A 25(OH)D deve estar em níveis adequados (i.e., >20 ng/mL) e as doses recomendadas para a população geral no tratamento da insuficiência/deficiência da vitamina D ou uma suplementação devem ser seguidas.²¹ A suplementação de 400-800 UI por dia de colecalciferol parece ser suficiente para manter 25(OH)D >20 ng/mL.²¹

A suplementação de cálcio só é necessária se o cálcio dietético for insuficiente. Existem diferentes abordagens clínicas no que toca ao balanço entre as doses de suplementação de cálcio (se necessária) e vitamina D, não obstante, estão além do âmbito do presente documento e não serão discutidas aqui.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

Os autores contribuíram igualmente para o artigo e aprovaram a versão final do manuscrito. Contributed equally to the article. Both authors approved the final version of the manuscript.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio o bolsa ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

1. Silverberg SJ, Shane E, Dempster DW, Bilezikian JP. The effects of vitamin D insufficiency in patients with primary hyperparathyroidism. *Am J Med.* 1999;107:561-7. doi: 10.1016/s0002-9343(99)00294-6
2. Rao DS, Honasoge M, Divine GW, Phillips ER, Lee MW, Ansari MR, et al. Effect of vitamin D nutrition on parathyroid adenoma weight: pathogenetic and clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1054-8. doi: 10.1210/jcem.85.3.6440
3. Yamashita H, Noguchi S, Uchino S, Watanabe S, Koike E, Murakami T, et al. Vitamin D status in Japanese patients with hyperparathyroidism: seasonal changes and effect on clinical presentation. *World J Surg.* 2002;26:937-41. doi: 10.1007/s00268-002-6622-z
4. Moosgaard B, Vestergaard P, Heickendorff L, Melsen F, Christiansen P, Mosekilde L. Vitamin D status, seasonal variations, parathyroid adenoma weight and bone mineral density in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol.* 2005;63:506-13. doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02371.x
5. Boudou P, Ibrahim F, Cormier C, Sarfati E, Souberbielle JC. A very high incidence of low 25 hydroxy-vitamin D serum concentration in a French population of patients with primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2006;29:511-5. doi: 10.1007/BF03344140
6. Beyer TD, Chen EL, Nilubol N, Prinz RA, Solorzano CC. Short-term outcomes of parathyroidectomy in patients with or without 25-hydroxy vitamin D insufficiency. *J Surg Res.* 2007;143:145-50. doi: 10.1016/j.jss.2007.06.009
7. Rao SD, Miragaya J, Parikh N, Honasoge M, Springer K, Van Harn M, et al. Effect of vitamin D nutrition on disease indices in patients with primary hyperparathyroidism. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020;201:105695. doi: 10.1016/j.jsbmb.2020.105695
8. Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, Bollerslev J, Young JE, Rejnmark L, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int.* 2017;28:1-19. doi: 10.1007/s00198-016-3716-2
9. Bollerslev J, Marcocci C, Sosa M, Nordenstrom J, Bouillon R, Mosekilde L. Current evidence for recommendation of surgery, medical treatment and vitamin D repletion in mild primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2011;165:851-64. doi: 10.1530/EJE-11-0589
10. Zierold C, Mings JA, DeLuca HF. Regulation of 25-hydroxyvitamin D3-24-hydroxylase mRNA by 1,25-dihydroxyvitamin D3 and parathyroid hormone. *J Cell Biochem.* 2003;88:234-7. doi: 10.1002/jcb.10341
11. Bilezikian JP, Formenti AM, Adler RA, Binkley N, Bouillon R, Lazaretti-Castro M, et al. Vitamin D: Dosing, levels, form, and route of administration: Does one approach fit all? *Rev Endocr Metab Disord.* 2021;22:1201-18. doi: 10.1007/s11154-021-09693-7
12. Kleeman CR, Norris K, Coburn JW. Is the clinical expression of primary hyperparathyroidism a function of the long-term vitamin D status of the patient? *Miner Electrolyte Metab.* 1987;13:305-10.
13. Tassone F, Gianotti L, Baffoni C, Visconti G, Pellegrino M, Cassibba S, et al. Vitamin D status in primary hyperparathyroidism: a Southern European perspective. *Clin Endocrinol.* 2013;79:784-90. doi: 10.1111/cen.12210
14. Stein EM, Dempster DW, Udesky J, Zhou H, Bilezikian JP, Shane E, et al. Vitamin D deficiency influences histomorphometric features of bone in primary hyperparathyroidism. *Bone.* 2011;48(3):557-61. doi: 10.1016/j.bone.2010.10.004
15. Rolighed L, Rejnmark L, Sikjaer T, Heickendorff L, Vestergaard P, Mosekilde L, et al. Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism: a randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1072-80. doi: 10.1210/jc.2013-3978
16. Shah VN, Shah CS, Bhadada SK, Rao DS. Effect of 25 (OH) D replacements in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) and coexistent vitamin D deficiency on serum 25(OH) D, calcium and PTH levels: a meta-analysis and review of literature. *Clin Endocrinol.* 2014;80:797-803. doi: 10.1111/cen.12398
17. Song A, Zhao H, Yang Y, Liu S, Nie M, Wang O, et al. Safety and efficacy of common vitamin D supplementation in primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D deficiency and insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest.* 2021;44:1667-77. doi: 10.1007/s40618-020-01473-5
18. Grey A, Lucas J, Horne A, Gamble G, Davidson JS, Reid IR. Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2122-6. doi: 10.1210/jc.2004-1772
19. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:3561-9. doi: 10.1210/jc.2014-1413
20. Bollerslev J, Rejnmark L, Zahn A, Heck A, Appelman-Dijkstra NM, Cardoso L, et al. European Expert Consensus on Practical Management of Specific Aspects of Parathyroid Disorders in Adults and in Pregnancy: Recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders. *Eur J Endocrinol.* 2022;186:R33-R63.



Artigo

Tratamento Pré e Pós-Operatório de Tiroidectomia e Paratiroidectomia com Vitamina D



João Capela ^{a,b,*}, Vítor Devezas ^{a,b,c}

^a Unidade de Cirurgia Endócrina e Cervical do Serviço de Cirurgia Geral do Centro Hospitalar Universitário de São João, Porto

^b Professor Assistente Convidado da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto (FMUP) da Unidade Curricular de Doenças Endócrinas, Nutrição e Metabolismo

^c Professor Assistente Convidado da FMUP da Unidade Curricular de Cirurgia Geral

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2023-05-01

Accepted/Aceite: 2023-07-31

Publicado / Published: 2023-09-18

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Hipocalcemia;
Hipoparatiroidismo;
Hipovitaminose D;
Paratiroidectomia;
Síndrome do Osso Faminto;
Tiroidectomia.

Keywords:

Hypocalcemia;
Hypoparathyroidism;
Hypovitaminosis D;
Hungry Bone Syndrome;
Parathyroidectomy;
Thyroidectomy.

R E S U M O

A hipovitaminose D é mais frequente nos doentes com hiperparatiroidismo primário e agrava os seus efeitos sistémicos. Consequentemente a doença óssea é mais grave e o risco de hipocalcemia e/ ou síndrome de *hungry bone* no pós-operatório parece ser maior. O objetivo do tratamento pré operatório com vitamina D visa assim reduzir os níveis de PTH e minimizar o risco destas complicações no pós-operatório.

O hipoparatiroidismo iatrogénico é a complicação mais frequente da tiroidectomia total e resulta da lesão das paratiróides por traumatismo directo, por desvascularização ou pela sua exérese accidental. Na maior parte das vezes é transitório, mas quando é permanente pode afectar seriamente a qualidade de vida do doente. A sua frequência é proporcional à extensão da tiroidectomia e inversamente proporcional à experiência do cirurgião. Nos centros de elevado volume cirúrgico, o risco de hipoparatiroidismo permanente deve ser < 1%, mas pode chegar a 15% se associado a linfadenectomia do compartimento central.

O hipoparatiroidismo transitório após paratiroidectomia resulta da frenação da acção das outras paratiróides pela hipercalcemia pré-operatória e é mais acentuado nos carcinomas e nos adenomas de grande volume.

Na síndrome de *hungry bone* a hipocalcemia é grave e associa-se a hipofosfatemia e a hipomagnese-mia. É causada por uma rápida remodelação óssea na sequência da diminuição abrupta da PTH após paratiroidectomia ou das hormonas tiroideias na cirurgia do hipertiroidismo.

No pós-operatório, a suplementação com vitamina D e cálcio tem o intuito de tratar a hipocalcemia. O principal objectivo deste tratamento é manter a 25(OH)D em níveis mínimos ou idealmente suficientes e o cálcio no limite inferior ou ligeiramente abaixo do limite inferior dos valores de referência, de modo a que os doentes não tenham hipocalcemia sintomática e eventualmente possa haver estimulação da secreção de PTH pelas células paratiroideias.

Pre- and Post-Operative Treatment of Thyroidectomy and Parathyroidectomy with Vitamin D

A B S T R A C T

Hypovitaminosis D is more common in patients with primary hyperparathyroidism. Consequently, bone disease is more severe and the risk of postoperative hypocalcemia and/or hungry bone syndrome appears to be higher. The goal of preoperative vitamin D treatment is to reduce PTH levels and minimize the risk of these complications in the postoperative period.

Iatrogenic hypoparathyroidism is the most frequent complication of total thyroidectomy, resulting from damage to the parathyroids by direct trauma, by devascularization or by accidental excision. Most of the time it is transient, but when permanent it can seriously affect the patient's quality of

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: joaocapela@gmail.com (João Capela)

Serviço de Cirurgia Geral, Centro Hospitalar Universitário de São João
Alameda Professor Hernâni Monteiro, 4200-319, Porto, Portugal

life. The risk is proportional to the extent of the thyroidectomy and inversely proportional to the surgeon's experience. Permanent hypoparathyroidism in centers with a high surgical volume should be < 1%, but can reach 15% if associated with central compartment lymphadenectomy.

Transient hypoparathyroidism after parathyroidectomy results from suppression of the action of other parathyroids by preoperative hypercalcemia, which is more pronounced in carcinomas and large-volume adenomas.

In hungry bone syndrome, hypocalcemia is severe and associated with hypophosphatemia and hypomagnesemia. It results from rapid bone remodeling following the abrupt decrease in PTH after parathyroidectomy or in thyroid hormones in surgery for hyperthyroidism.

In the postoperative period, supplementation with vitamin D and calcium is intended to treat the hypocalcemia, with the aim of maintaining 25(OH)D at minimum levels or ideally sufficient, and calcium at the lower limit or slightly below the lower limit of reference values, so that patients may remain asymptomatic and eventually there may be stimulation of PTH secretion by parathyroid cells.

A hipovitaminose D é mais frequente nos doentes com hiperparatiroidismo primário¹⁻⁴ e agrava os seus efeitos sistémicos, porque também eleva os níveis plasmáticos de PTH e de fosfatase alcalina e diminui os níveis de fósforo. Consequentemente a doença óssea é mais grave e o risco de hipocalcemia e/ou síndrome de *hungry bone* no pós-operatório parece ser maior.²⁻⁷ O objetivo do tratamento pré-operatório com vitamina D visa assim reduzir os níveis de PTH e minimizar o risco de complicação do metabolismo fosfo-cálcico no pós-operatório.²⁻⁵ Este tratamento nos doentes com hiperparatiroidismo primário não agrava a hipercalcemia, conforme foi demonstrado em diversos estudos, nomeadamente em meta-análises com centenas de casos.^{1,3,4,8} Por outro lado a associação de hiperparatiroidismo secundário à insuficiência/deficiência de vitamina D causa um aumento do peso da(s) paratiróide(s) patológica(s),^{1,3,4} além de dificultar o diagnóstico da patologia primária paratiróidea.

Não há, no entanto, consenso sobre o agravamento da hipocalcemia no pós-operatório pela hipovitaminose D pré existente.^{3,6-9} Serão necessários estudos randomizados com um número elevado de doentes e *follow-up* mais longo para se esclarecer a controvérsia.

O hipoparatiroidismo iatrogénico é a complicação mais frequente da tiroidectomia total ou da totalização de uma tiroidectomia prévia e resulta da lesão intra-operatória das paratiróides por traumatismo directo, por desvascularização ou pela sua exérese accidental.^{6,9-12} O hipoparatiroidismo resulta da diminuição dos efeitos da PTH e leva a hipocalcemia crónica e hiperfosfatemia.¹⁰

A frequência do hipoparatiroidismo iatrogénico é proporcional à extensão da tiroidectomia e inversamente proporcional à experiência do cirurgião. Poderá depender também de outros factores como a idade e sexo do doente, a presença de hipertiroidismo, bócio mergulhante ou malignidade tiroideia, a associação de esvaziamento ganglionar cervical e as reintervenções. Na maior parte das vezes é transitório (< 12 meses) e condiciona o aumento dos custos e do tempo de internamento hospitalar. Quando é permanente pode afectar seriamente a qualidade de vida do doente, com necessidade de múltiplas admissões no serviço de urgência ou mesmo de internamentos hospitalares não programados. Nos centros de elevado volume cirúrgico, o risco de hipoparatiroidismo permanente após tiroidectomia total deve ser < 1%, mas pode chegar a 15% se associado a linfadenectomia do compartimento central.^{6,11,12}

O hipoparatiroidismo transitório após paratiróidectomia resulta da frenagem da acção das outras paratiróides pela hipercalcemia no hiperparatiroidismo primário e é mais acentuado nos carcinomas e nos adenomas de grande volume.^{13,14}

Na síndrome de *hungry bone*, a PTH pode variar desde valores normais a elevados e a hipocalcemia é grave e associa-se a hipofosfatemia e a hipomagnesemia.^{4,8,15} Esta síndrome é causada por uma rápida remodelação óssea na sequência da diminuição abrupta da

PTH após paratiróidectomia ou das hormonas tiroideias na cirurgia do hipertiroidismo, uma vez que estas hormonas têm também acção na remodelação óssea.⁸ Foram descritos vários factores de risco para o desenvolvimento da síndrome de *hungry bone* e incluem a idade, o tamanho e peso paratiróideu, a doença óssea e a hipovitaminose D. O tratamento que inclui a suplementação com altas doses de cálcio, magnésio e vitamina D, pode ser prolongado durante vários meses, até à normalização do *turnover* ósseo.

A previsão atempada da hipocalcemia pós-operatória é fundamental para a identificação dos doentes que devem ser medicados com cálcio e vitamina D e os que podem ter alta precoce em segurança, sem acarretar um aumento da taxa de reinternamentos. No pós-operatório a suplementação com vitamina D e cálcio tem o intuito de tratar a hipocalcemia, causada por hipoparatiroidismo ou por síndrome de *hungry bone*. O principal objectivo deste tratamento é manter a 25(OH)D em níveis mínimos (>20 ng/mL) ou idealmente suficientes (>30 ng/mL) e o cálcio no limite inferior ou ligeiramente abaixo do limite inferior dos valores de referência, de modo a que os doentes não tenham hipocalcemia sintomática e eventualmente possa haver estimulação da secreção de PTH pelas células paratiróideas.^{4-6,8,10}

Sugestão de correção de acordo com valores de 25-OH-vitamina D:

- < 10 ng/mL (<25 nmol/L) – 1 cp/semanal de colecalciferol 22.400 UI
- 10 a 20 ng/mL (25 a 50 nmol/L) – 1 cp/quinzenal de colecalciferol 22.400 UI
- 20 a 30 ng/mL (50 a 75 nmol/L) – 1 cp/mensal de colecalciferol 22.400 UI

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

JC e VD: Contribuíram de igual forma para o artigo. Ambos os autores aprovaram a versão final do manuscrito.

JC and VD: Contributed equally to the article. Both authors approved the final version of the manuscript.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio o bolsa ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

- Rao SD, Miragaya J, Parikh N, Honasoge M, Springer K, Van Harn M, Divine GW. Effect of vitamin D nutrition on disease indices in patients with primary hyperparathyroidism. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2020;201:105695. doi: 10.1016/j.jsbmb.2020.105695.
- Bollerslev J, Marcocci C, Sosa M, Nordenstrom J, Bouillon R, Mosekilde L. Current evidence for recommendation of surgery, medical treatment and vitamin D repletion in mild primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2011;165:851-64. doi:10.1530/EJE-11-0589.
- Shah VN, Shah CS, Bhadada SK, Rao DS. Effect of 25 (OH) D replacements in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) and coexistent vitamin D deficiency on serum 25(OH) D, calcium and PTH levels: a meta-analysis and review of literature. *Clin Endocrinol.* 2014;80:797-803. doi:10.1111/cen.12398
- Song A, Zhao H, Yang Y, Liu S, Nie M, Wang O, et al. Safety and efficacy of common vitamin D supplementation in primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D deficiency and insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest.* 2021;44:1667-77. doi:10.1007/s40618-020-01473-5
- Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, Bollerslev J, Young JE, Rejnmark L, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int.* 2017;28:1-19. doi:10.1007/s00198-016-3716-2
- Stack BC Jr, Bimston DN, Bodenner DL, Brett EM, Dralle H, Orloff LA, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Disease State Clinical Review: Postoperative Hypoparathyroidism – Definitions and Management. *Endocr Pract.* 2015;21:674–85. doi:10.4158/EP14462.DSC
- Edafe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg.* 2014;101:307-20. doi:10.1002/bjs.9384
- Witteveen JE, van Thiel S, Romijn JA, Hamdy NA. Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *Eur J Endocrinol.* 2013;168:R45-53. doi:10.1530/EJE-12-0528
- Lin Y, Ross HL, Raeburn CD, DeWitt PE, Albuja-Cruz M, Jones EL, et al. Vitamin D deficiency does not increase the rate of postoperative hypocalcemia after thyroidectomy. *Am J Surg.* 2012;204: 888-94. doi:10.1016/j.amjsurg.2012.10.001
- Bollerslev J, Rejnmark L, Zahn A, Heck A, Appelman-Dijkstra NM, Cardoso L, et al. European Expert Consensus on Practical Management of Specific Aspects of Parathyroid Disorders in Adults and in Pregnancy: Recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders. *Eur J Endocrinol.* 2022;186:R33-R63. doi:10.1530/EJE-21-1044
- Capela-Costa J. O papel do doseamento da paratormona após tireoidectomia total. *Rev Port Cirur.* 2014;29:9-12.
- Devezas V, Sá-Vinhas L, Santos-Sousa H, Matos-Lima L, Barbosa LE. Vitamina D e Hipoparatiroidismo Pós-Operatório: Uma Associação Fortuita? *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab.* 2020;15:1-2.
- Spanheimer PM, Stoltze AJ, Howe JR, Sugg SL, Lal G, Weigel RJ. Do giant parathyroid adenomas represent a distinct clinical entity? *Surgery.* 2013;154:714-8; discussion 718-9. doi: 10.1016/j.surg.2013.05.013
- Zamboni WA, Folse R. Adenoma weight: a predictor of transient hypocalcemia after parathyroidectomy. *Am J Surg.* 1986;152:611-5. doi: 10.1016/0002-9610(86)90436-8
- Tankus N. Hungry Bone Syndrome. In: Lang F, editor. *Encyclopedia of Molecular Mechanisms of Disease.* Berlin: Springer; 2009.



Artigo

Infeção Respiratória Aguda e Vitamina D



Luís Raposo ^{a,b,b,*}

^a EPIUnit – Instituto de Saúde Pública, Universidade do Porto, Porto, Portugal

^b Laboratório para a Investigação Integrativa e Translacional em Saúde Populacional (ITR), Porto, Portugal

^c Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2023-05-01

Accepted/Aceite: 2023-07-31

Publicado / Published: 2023-09-18

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Infeções do Aparelho Respiratório;
Vitamina D.

Keywords:

Respiratory Tract Infections;
Vitamin D.

R E S U M O

As infeções respiratórias agudas (IRA) são muito frequentes, em particular no outono e inverno. Destacam-se, as das vias aéreas inferiores como a principal causa infecciosa de morte e a quinta causa mais frequente de mortalidade geral. Diversos estudos têm vindo a sugerir um papel importante da vitamina D na resposta imunitária aos agentes infecciosos. Vários mecanismos biológicos têm sido propostos para explicar os efeitos benéficos, anti-inflamatórios e antimicrobianos, da vitamina D. A sazonalidade de diversas infeções virais, coincide com os níveis mais baixos de vitamina D no outono e inverno, que poderão contribuir como um “estímulo sazonal” de suscetibilidade às IRA. Diversos estudos epidemiológicos observacionais têm identificado uma associação significativa da hipovitaminose D com várias patologias respiratórias incluindo a IRA, a asma e a doença pulmonar obstrutiva crónica. Para ultrapassar as limitações dos estudos observacionais múltiplos ensaios clínicos com avaliação do efeito da intervenção com suplementação de vitamina D na prevenção da IRA têm sido realizados. Muitos destes estudos foram incluídos em revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, em que se documentaram globalmente resultados positivos da intervenção com vitamina D no risco de IRA. Porém em alguns casos não se encontraram benefícios da intervenção. Para estes resultados poderá ter contribuído a elevada heterogeneidade estatística, metodológica e clínica entre os estudos. Tendo em conta a elevada prevalência de insuficiência e deficiência de vitamina D em Portugal, o baixo risco de toxicidade da suplementação com vitamina D, a elevada prevalência das IRA o elevado risco de mortalidade das IRA baixas e a evidência disponível que sugere um benefício (8% a 12%) da suplementação na prevenção da IRA, será de considerar a suplementação com vitamina D em populações com risco acrescido para IRA e hipovitaminose D, nomeadamente no outono e inverno.

Acute Respiratory Infection and Vitamin D

A B S T R A C T

Acute respiratory infections (ARI) are very common, particularly in autumn and winter. Those of the lower airways stand out as the main infectious cause of death and the fifth most frequent cause of general mortality. Several studies have suggested an important role for vitamin D in the immune response to infectious agents. Several biological mechanisms have been proposed to explain the beneficial, anti-inflammatory and antimicrobial effects of vitamin D. The seasonality of several viral infections coincides with lower levels of vitamin D in autumn and winter, which may contribute as a “seasonal stimulus” for ARI susceptibility. Several observational epidemiological studies have

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: luisraposoendo@gmail.com (Luís Raposo)

Avenida Fernão de Magalhães, n° 1326, 5° andar
4350-157 Porto, Portugal

identified a significant association of hypovitaminosis D with various respiratory pathologies including ARI, asthma and chronic obstructive pulmonary disease. To overcome the limitations of observational studies, several clinical trials have been carried out which have evaluated the effect of intervention with vitamin D supplementation in the prevention of ARI. Many of these studies were included in systematic reviews with or without meta-analysis. These reviews, generally, documented positive outcomes of vitamin D intervention on the risk of ARI. However, in some cases no benefits were found from the intervention. The high statistical, methodological and clinical heterogeneity between studies may have contributed to these results. Taking into account the high prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency in Portugal, the low risk of toxicity from vitamin D supplementation, the high prevalence of ARI, the high risk of mortality from lower respiratory tract infections and the available evidence that suggests a benefit (8% to 12%) of supplementation in preventing ARI, vitamin D supplementation should be considered in populations at increased risk for ARI and hypovitaminosis D, particularly in autumn and winter.

Introdução

As infeções respiratórias agudas (IRA) podem ser divididas em altas e baixas. A IRA alta inclui a vulgar “constipação” (na-sofaringite), a sinusite, a faringite, a laringite e a laringotraqueíte. Este tipo de infeções é muito frequente, ocorrendo anualmente 2-4 episódios no adulto e 7-12 episódios nas crianças.¹ Diversos vírus podem estar envolvidos nestas infeções, tais como o rinovírus, o coronavírus, o vírus *influenza A/B/C*, o vírus sincicial respiratório, o vírus *parainfluenza* e o adenovírus. A IRA baixa (incluindo a traqueobronquite, a bronquiolite e a pneumonia) é principalmente causada por vírus, mas também pode ser causada por bactérias, como o *Staphylococcus aureus*, o *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo), o *Haemophilus influenzae* e a *Mycobacterium tuberculosis*, assim como por infeções fúngicas ou por parasitas. A IRA baixa é a principal causa infecciosa de morte e a quinta causa mais frequente de mortalidade geral.²

Diversos estudos têm vindo a sugerir um papel importante da vitamina D na resposta imunitária aos agentes infecciosos e em particular na IRA. A vitamina D poderá exercer efeitos moduladores sobre a resposta imunitária inata e adaptativa, através do recetor da vitamina D (VDR).^{3,4} Estes recetores são expressos em diferentes tipos de células do sistema imune, como os macrófagos, os monócitos, as células T e B e as células dendríticas. Os macrófagos, os monócitos e as células dendríticas também expressam recetores de membrana “toll-like” (TLR), que são capazes de reconhecer componentes de bactérias, vírus e fungos e são responsáveis pela resposta imunitária inata precoce à infeção celular; a sua ativação induz a expressão celular dos VDR conduzindo a uma ampliação dos seus efeitos. Por outro lado, algumas destas células também expressam o gene *CYP27B1*, responsável pela atividade enzimática 1- α -hidroxilase com capacidade de ativar localmente a vitamina D, produzindo calcitriol ou 1,25-dihidro-xivitamina D [1,25(OH)₂D] a partir do calcidiol ou 25-hidroxivitamina D [25(OH)D]. A atividade 1- α -hidroxilase nestas células não é influenciada pela hormona paratiroideia (PTH), sendo regulada pela disponibilidade do seu substrato intracelular [a 25(OH)D] e por diversos sinais inflamatórios, incluindo lipopolissacáridos e citocinas.

Vários mecanismos biológicos têm sido propostos para explicar os efeitos benéficos, anti-inflamatórios e antimicrobianos, da vitamina D na prevenção da IRA.^{5,7} A vitamina D poderá contribuir para o reforço da barreira epitelial por aumento da proliferação das células alveolares tipo II, diminuição da apoptose das células epiteliais e inibição do *transforming growth factor- β* (TGF- β). A vitamina D poderá estimular a proliferação destas células epiteliais através das vias de sinalização da fosfatidilinositol-3 quinase e da proteína-quinase B e ativação do VDR. A vita-

mina D estimula a fagocitose mediada pelos macrófagos facilitando a autofagia de células infetadas. Por outro lado, a vitamina D pode induzir a produção de peptídeos antimicrobianos incluindo a catelicidina e a β -defensina 2. A vitamina D também pode limitar a resposta antimicrobiana inata exagerada, mediada por moléculas pró-inflamatórias e desencadeada pela ativação de *pattern recognition receptors* (PRR), incluindo vários TCR, de células polinucleadas, macrófagos, monócitos e células epiteliais. O aumento da expressão do VDR e conseqüente aumento da atividade do calcitriol induzido por esses recetores conduz à inibição de expressão de vários TCR. A normal função das células *natural killer* com ação de fronteira entre a imunidade inata e a adaptativa também é influenciada pelo calcitriol. A vitamina D também pode ter efeitos modulatórios sobre o sistema imunitário adaptativo, por redução da diferenciação e proliferação das células T *helper* tipo 1 (Th-1) com menor produção de citocinas inflamatórias, como o interferon gama (INF- γ), o *tumor necrosis factor alfa* (TNF- α) ou a interleucina 2. Pode ainda promover a diferenciação das células T *helper* tipo 2 (Th-2) e a secreção de citocinas anti-inflamatórias (interleucinas 4, 5 e 10). A vitamina D inibe também a secreção de várias citocinas pelas células T tipo 17, incluindo o INF- γ e as interleucinas 17, 21 e 22. O calcitriol induz ainda a diferenciação de células T reguladoras, contribuindo assim para a limitação da resposta inflamatória. Para além dessas ações, a vitamina D também inibe a diferenciação das células B em plasmócitos, contribuindo para a diminuição da produção de imunoglobulinas.

Estudos Epidemiológicos Observacionais

A sazonalidade de diversas infeções respiratórias virais, nomeadamente por rinovírus e vírus influenza, coincide com níveis séricos mais baixos de vitamina D no outono e inverno, que poderão contribuir para um “estímulo sazonal” da suscetibilidade às infeções respiratórias.⁸

Diversos estudos epidemiológicos observacionais têm identificado uma associação significativa da hipovitaminose D com várias patologias respiratórias incluindo a IRA, a asma e a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC).⁹

De acordo com o estudo *Third National Health and Nutrition Examination Survey*, que incluiu 18 883 participantes, com 12 ou mais anos de idade, conduzido nos EUA entre 1988 e 1994, foi encontrada uma associação negativa entre os níveis de 25(OH)D e a história de IRA recente, para valores de 25(OH)D menores do que 25 nmol/L (OR=1,36;IC95%:1,01-1,84) e para valores de 25 nmol/L a menos de 75 nmol/L (OR=1,24;IC95%:1,07-1,43) por comparação com valores maiores ou iguais a 75 nmol/L.¹⁰ Esta associação foi ainda maior em participantes com asma ou DPOC (OR respetivamente de 5,67 e 2,26).

Em revisão sistemática publicada em 2013, que incluiu 25 estudos observacionais e 14 ensaios clínicos, era sugerida uma associação negativa entre os níveis de 25(OH)D e a IRA.⁹

Uma revisão sistemática com meta-análise publicada em 2015, de 19 estudos observacionais, incluindo 44 301 crianças e adultos, sugeria um benefício da vitamina D na prevenção da IRA. Os participantes com níveis séricos de 25(OH)D menores do que 50 nmol/L apresentavam maior chance (*odds*) de IRA por comparação com os restantes (OR=2,63;IC95%:1,45-4,76).¹¹

Outra revisão sistemática com meta-análise publicada em 2016, de 12 estudos observacionais, incluindo 2279 crianças, mostrou uma maior prevalência de deficiência de vitamina D nas crianças com IRA baixa por comparação com controlos (OR=3,29;IC95%:1,27-8,56).¹² Encontrou-se ainda uma correlação entre os níveis de 25(OH)D e a incidência e gravidade da IRA baixa.

Uma revisão sistemática com meta-análise recente, publicada em 2019, de 24 estudos observacionais, dos quais 14 foram incluídos em meta-análise do risco da IRA e 5 em meta-análise do risco de gravidade da IRA, mostrou uma associação negativa entre os níveis de 25(OH)D, por comparação das suas categorias mais baixa com a mais elevada, com o risco (OR=1,83;IC95%:1,42-2,37) e a gravidade (OR=2,46;IC95%:1,65-3,66) da IRA.¹³

Estudos Experimentais (Ensaio Clínicos)

Os estudos observacionais têm algumas limitações não permitindo afirmar da causalidade da associação encontrada. Para além disso, a interpretação dos resultados é limitada pela presença de possíveis vieses e pelo não controlo em alguns dos estudos de variáveis interferentes, incluindo as de confundimento e de modificação de efeito, que poderão influenciar as associações encontradas. Destacam-se a idade, a obesidade, o nível de atividade física *outdoor* e a existência de patologia respiratória prévia como variáveis interferentes.¹⁴ A idade associa-se a maior risco de hipovitaminose D e de IRA. A obesidade associa-se a níveis mais baixos de vitamina D e a maior risco de patologia respiratória. Os baixos níveis séricos de 25(OH)D podem ser a consequência de um estilo de vida pouco saudável relacionado com o sedentarismo e a obesidade. A causalidade inversa também pode contribuir para os níveis baixos de 25(OH)D na medida em que a presença da doença respiratória pode condicionar modificações de comportamento como por exemplo a diminuição da atividade física.

Para ultrapassar as limitações dos estudos observacionais diversos ensaios clínicos com avaliação do efeito da intervenção com suplementação de vitamina D na prevenção da IRA têm sido realizados. Muitos destes estudos foram incluídos em revisões sistemáticas com ou sem meta-análise (Tabela 1). De acordo com

Tabela 1. Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises de estudos observacionais e/ou ensaios clínicos na infeção respiratória aguda.

Revisão	Data	Tipo de Estudos	n	Medida de efeito	Níveis de 25(OH)D / Benefício da intervenção
Jolliffe ⁹	2013	25 EO 14 EC	34.694 11.431	- -	Associação com IRA Benefício em 7 EC (50%)
Furlong ¹¹	2015	19 EO	44.301	OR=2,63;IC95%:1,45-4,76	Associação com IRA (se <50 nmol/L)
Jat ¹²	2016	12 EO		OR=3,29;IC95%:1,27-8,56	Associação pediátrica com IRA baixa
Pharm ¹³	2019	14 EO 5 EO 4 EO	75.984 2.155 1.422	OR=1,83;IC95%:1,42-2,37 OR=2,46;IC95%:1,65-3,85 OR=3,00;IC95%:1,89-4,78	Associação com IRA Associação com gravidade por IRA Associação com mortalidade por IRA
Yamshchikow ¹⁵	2009	4 EC	3.861	-	Benefício em 3 EC (75%)
Charan ¹⁶	2012	5 EC	1.868	OR=0,58;IC95%:0,42-0,81;I ² :6% OR=0,58;IC95%:0,42-0,81;I ² :0% OR=0,54;IC95%:0,29-1,06;I ² :25%	Benefício em todas as idades Benefício pediátrico Sem benefício no adulto
Bergman ¹⁷	2013	11 EC	5.660	OR=0,64;IC95%:0,49-0,84;I ² :72% OR=0,51 vs OR=0,86; p=0.01	Benefício em todas as idades Benefício de toma diária vs bólus
Mao ¹⁸	2013	7 EC	4.827	RR=0,79;IC95%:0,93-1,03;I ² :35%	Sem benefício em todas as idades
Xiao ¹⁹	2015	4 EC 2 EC	1.178 2.509	RR=0,79;IC95%:0,55-1,13;I ² :74% RR=0,28;IC95%:0,12-0,64;I ² :0%	Sem benefício em idade pediátrica Benefício em crianças com asma
Yakoob ²⁰	2016	2 EC	3.134	RR=1,06;IC95%:0,89-1,26;I ² :0%	Sem benefício em idade <5 anos*
Gysin ²¹	2016	14 EC	6.985	RR=0,94;IC95%:0,88-1,00;I ² :57% RR=0,87;IC95%:0,76-0,99 RR=0,99;IC95%:0,96-1,02	Sem benefício em todas as idades Benefício de toma diária/semanal Sem benefício do bólus
Martineau ²²	2017	24 EC* 14 EC 19 EC 15 EC 10 EC	10.899 538 3.634 5.133 5.800	OR=0,88;IC95%:0,81-0,96;I ² :53% OR=0,58;IC95%:0,40-0,82 OR=0,89;IC95%:0,77-1,04 OR=0,81;IC95%:0,72-0,91 OR=0,97;IC95%:0,86-1,10	Benefício em todas as idades Benefício se <25 nmol/L Sem benefício se ≥25nmol/L Benefício de toma diária/semanal Sem benefício do bólus
Rejnmark ²³	2017	7 MA	30 EC		Benefício em 3 MA e 9 EC (30%)
Jolliffe ²⁴	2021	37 EC 15 EC 19 EC 10 EC 29 EC	46.166 11.871 6.162 2.305 9.255	OR=0,92;IC95%:0,86-0,99;I ² :36% OR=0,71;IC95%:0,57-0,90;I ² :46% OR=0,78;IC95%:0,65-0,94;I ² :54% OR=0,70;IC95%:0,55-0,89;I ² :31% OR=0,82;IC95%:0,72-0,93;I ² :38%	Benefício em todas as idades Benefício entre 1 e 16 anos Benefício de toma diária Benefício de 400-1000 UI/dia Benefício de duração ≤1 ano
Cho ²⁵	2022	30 EC 15 EC 13 EC	3.648	RR=0,96;IC95%:0,91-1,01;I ² :59% RR=0,83;IC95%:0,73-0,95;I ² :69% RR=0,83;IC95%:0,71-0,97;I ² :67%	Sem benefício em todas as idades Benefício de toma diária Benefício de duração ≤11 meses

25(OH)D: 25-hidroxivitamina D; EO: estudo observacional; EC: ensaio clínico; MA: meta-análise; OR: *odds ratio*; RR: risco relativo; IC95%: intervalo de confiança 95%; I²: I-quadrado, estatística de heterogeneidade; IRA: infeção respiratória aguda

* Apenas na infeção respiratória aguda baixa.

estas revisões os benefícios da intervenção com vitamina D poderão ser maiores em toma diária, em doses baixas (400-1000 UI/dia), com curta duração (≤ 11 meses) e em particular se os níveis séricos de 25OHD são muito baixos (<25 nmol/L).

Porém, apesar de diversas revisões sistemáticas com ou sem meta-análise de ensaios clínicos na IRA,^{9,15-25} incluindo crianças e/ou adultos, revelarem resultados globalmente positivos, em algumas delas não se encontrou uma diminuição do risco de IRA com a intervenção (suplementação com vitamina D). Para estes resultados poderá ter contribuído a elevada heterogeneidade estatística, metodológica e clínica entre os estudos. Destacam-se algumas das causas da heterogeneidade: em muitos estudos não foram analisados os níveis basais de 25(OH)D; a definição de IRA variou muito entre os estudos; os grupos etários considerados não foram os mesmos em todos os estudos; a presença de patologia respiratória prévia não foi critério de exclusão em todos os estudos; o controlo para as variáveis interferentes foi muito variável; o tipo de intervenção, com suplementação da vitamina D, não foi idêntico em todos os estudos, variando a dose de vitamina D, a duração da intervenção e a toma diária, semanal ou bólus intermitente.

Também foram publicados vários ensaios clínicos de intervenção farmacológica com vitamina D no tratamento da IRA. Uma revisão sistemática de 2 ensaios clínicos realizada em 2013, em crianças com menos de 5 anos, no tratamento da pneumonia aguda não mostrou benefícios.²⁶ Por outro lado, uma revisão sistemática com meta-análise publicada em 2022 e que incluiu 18 ensaios clínicos e 3648 participantes mostrou um discreto efeito benéfico da suplementação com vitamina D no tratamento da IRA (RR=1,07; IC95%:1,01-1,13; I²=66,9%) mas sem relevância clínica.²⁷

Risco da Suplementação com Vitamina D e Prevalência da Hipovitaminose D

A toxicidade da vitamina D é extremamente pouco frequente e está habitualmente ligado à toma de doses muito elevadas.²⁸⁻³¹ A toxicidade da vitamina D está relacionada com a hipercalemia que habitualmente só é observada para níveis de 25(OH)D superiores a 375 nmol/L. De acordo com a norma 004/2019 de DGS a dose máxima diária de vitamina D não deverá ultrapassar 4000 UI.³² Para a Endocrine Society a dose máxima tolerável em adultos é de 10 000 UI.³³

De acordo com o estudo EpiReumaPt (2011-2013) publicado em 2020, 96,4% da população portuguesa apresentava valores inadequados (<75 nmol/L) de 25(OH)D sérica.³⁴ Estes resultados são reforçados por outros estudos observacionais.^{35,36}

Conclusão

Tendo em conta a elevada prevalência de insuficiência e deficiência de vitamina D em Portugal, o baixo risco de toxicidade da suplementação com vitamina D, a elevada prevalência das IRA (nomeadamente as altas), o elevado risco de mortalidade das IRA baixas (em particular da pneumonia nos idosos) e a evidência disponível que sugere um benefício (8% a 12% na redução do risco)^{22,24} da suplementação na prevenção da IRA, será de considerar a suplementação diária de curta duração com doses baixas de vitamina D, com o objetivo de diminuir os episódios de IRA, nomeadamente em grupos mais suscetíveis. Atendendo à sazonalidade dos níveis da 25(OH)D e das IRA, com níveis mais baixos de 25(OH)D e maior prevalência de IRA nos meses de Outono e Inverno deverão ser equacionadas as possíveis vantagens de suplementação de curta duração apenas durante esses meses. Essa

suplementação poderá estar ainda mais indicada nas situações de deficiência grave comprovada de vitamina D.

Acknowledgements

The author thanks the Board of the Society of Endocrinology, Diabetes and Metabolism for the support in publishing the manuscript.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Esta revisão foi apoiado pelo “Grupo de Estudo da Osteoporose de Doenças Ósseas Metabólicas” da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (SPEDM).

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pela Comissão de Ética responsável e de acordo com a Declaração de Helsínquia revista em 2013 e da Associação Médica Mundial.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: Sponsors: This review article was sponsored by “Grupo de Estudo da Osteoporose de Doenças Ósseas Metabólicas” of the Portuguese Society of Endocrinology, Diabetes and Metabolism (SPEDM).

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki as revised in 2013).

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

1. Barrett BT, Goldman RB. Chapter 337: The common cold. In: Goldman L, Schafer AI, editors. Cecil Medicine. 26th ed. Amsterdam: Elsevier; 2019; p. 2150–2.
2. Troeger C, Forouzanfar M, Rao PC, Khalil I, Brown A, Swartz S, et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis.* 2017;17:1133–61. doi:10.1016/S1473-3099(17)30396-1.
3. Giannini S, Giusti A, Minisola S, Napoli N, Passeri G, Rossini M, et al. The Immunologic Profile of Vitamin D and Its Role in Different Immune-Mediated Diseases: An Expert Opinion. *Nutrients.* 2022;14:473. doi:10.3390/nu14030473.

4. Zdrengeha MT, Makrinioti H, Bagacean C, Bush A, Johnston SL, Stanciu LA. Vitamin D modulation of innate immune responses to respiratory viral infections. *Rev Med Virol.* 2017;27. doi:10.1002/rmv.1909.
5. Ismailova A, White JH. Vitamin D, infections and immunity. *Rev Endocr Metab Disord.* 2022;23:265-77. doi:10.1007/s11154-021-09679-5.
6. Ao T, Kikuta J, Ishii M. The Effects of Vitamin D on Immune System and Inflammatory Diseases. *Biomolecules.* 2021;11:1624. doi:10.3390/biom11111624.
7. Mungai LN, Mohammed Z, Maina M, Anjumanara O. Vitamin D Review: The Low Hanging Fruit for Human Health. *J Nutr Metab.* 2021;2021:6335681. doi:10.1155/2021/6335681.
8. Hope-Simpson RE. The role of season in the epidemiology of influenza. *J Hyg.* 1981;86:35-47. doi:10.1017/s0022172400068728.
9. Jolliffe DA, Griffiths CJ, Martineau AR. Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: systematic review of clinical studies. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013;136:321-9. doi:10.1016/j.jsbmb.2012.11.017.
10. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med.* 2009;169:384-90. doi:10.1001/archinternmed.2008.560.
11. Furlong K, Omand J, Pitino M, Science M, O'Connor D, Maguire J, et al. Vitamin D Status and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Evidence. *FASEB J.* 2015;29:252.5. doi:10.1096/fasebj.29.1_supplement.252.5.
12. Jat KR. Vitamin D deficiency and lower respiratory tract infections in children: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Trop Doct.* 2017;47:77-84. doi:10.1177/0049475516644141.
13. Pham H, Rahman A, Majidi A, Waterhouse M, Neale RE. Acute Respiratory Tract Infection and 25-Hydroxyvitamin D Concentration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16:3020. doi:10.3390/ijerph16173020.
14. Pilz S, Trummer C, Theiler-Schwetz V, Grubler MR, Verheyen ND, Odler B, et al. Critical Appraisal of Large Vitamin D Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 2022;14:303. doi:10.3390/nu14020303.
15. Yamshchikov AV, Desai NS, Blumberg HM, Ziegler TR, Tangpricha V. Vitamin D for treatment and prevention of infectious diseases: a systematic review of randomized controlled trials. *Endocr Pract.* 2009;15:438-449. doi:10.4158/EP09101.0RR.
16. Charan J, Goyal JP, Saxena D, Yadav P. Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis. *J Pharmacol Pharmacother.* 2012;3:300-3. doi:10.4103/0976-500X.103685.
17. Bergman P, Lindh AU, Björkhem-Bergman L, Lindh JD. Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One.* 2013; 8:e65835. doi:10.1371/journal.pone.0065835.
18. Mao S, Huang S. Vitamin D supplementation and risk of respiratory tract infections: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Infect Dis.* 2013;45:696-702. doi:10.3109/00365548.2013.803293.
19. Xiao L, Xing C, Yang Z, Xu S, Wang M, Du H, et al. Vitamin D supplementation for the prevention of childhood acute respiratory infections: a systematic review of randomised controlled trials. *Br J Nutr.* 2015;114:1026-34. doi:10.1017/S000711451500207X.
20. Yakoob MY, Salam RA, Khan FR, Bhutta ZA. Vitamin D supplementation for preventing infections in children under five years of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11:CD008824. doi:10.1002/14651858.CD008824.pub2.
21. Vuichard Gysin D, Dao D, Gysin CM, Lytvyn L, Loeb M. Effect of Vitamin D3 Supplementation on Respiratory Tract Infections in Healthy Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One.* 2016;11:e0162996. doi:10.1371/journal.pone.0162996.
22. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 2017; 356:i6583. doi:10.1136/bmj.i6583.
23. Rejnmark L, Bislev LS, Cashman KD, Eiriksdottir G, Gaksch M, Grubler M, et al. Non-skeletal health effects of vitamin D supplementation: A systematic review on findings from meta-analyses summarizing trial data. *PLoS One.* 2017;12:e0180512. doi:10.1371/journal.pone.0180512.
24. Jolliffe DA, Camargo CA Jr, Sluyter JD, Aglipay M, Aloia JF, Ganmaa D, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9:276-92. doi:10.1016/S2213-8587(21)00051-6.
25. Cho HE, Myung SK, Cho H. Efficacy of Vitamin D Supplements in Prevention of Acute Respiratory Infection: A Meta-Analysis for Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 2022;15:14:818. doi:10.3390/nu14040818.
26. Das RR, Singh M, Panigrahi I, Naik SS. Vitamin d supplementation for the treatment of acute childhood pneumonia: a systematic review. *ISRN Pediatr.* 2013;2013:459160. doi:10.1155/2013/459160.
27. Cho H, Myung SK, Cho HE. Efficacy of Vitamin D Supplements in Treatment of Acute Respiratory Infection: A Meta-Analysis for Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 2022;14:1144. doi:10.3390/nu14061144.
28. Taylor PN, Davies JS. A review of the growing risk of vitamin D toxicity from inappropriate practice. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84:1121-7. doi:10.1111/bcp.13573.
29. Lee JP, Tansey M, Jetton JG, Krasowski MD. Vitamin D Toxicity: A 16-Year Retrospective Study at an Academic Medical Center. *Lab Med.* 2018;49:123-9. doi:10.1093/labmed/lmx077.
30. Holick MF. Vitamin D is not as toxic as was once thought: a historical and up-to-date perspective. *Mayo Clin Proc.* 2015;90:561-64. doi:10.1016/j.mayocp.2015.03.015.
31. Marcinowska-Suchowierska E, Kupisz-Urbanska M, Lukaszkiwicz J, Pludowski P, Jones G. Vitamin D Toxicity-A Clinical Perspective. *Front Endocrinol.* 2018;9:550. doi:10.3389/fendo.2018.00550.
32. Norma 004/2019, de 14/08/2019. Direção Geral da Saúde. Ministério da Saúde. Prevenção e Tratamento da Deficiência de Vitamina D. [consultado Jan 2023] Disponível em: https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/08/Prevencao-e-tratamento-da-carencia-de-Vit-D_2019.pdf.
33. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1911-30. doi:10.1210/jc.2011-0385. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:3908.
34. Duarte C, Carvalheiro H, Rodrigues AM, Dias SS, Marques A, Santiago T, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and its predictors in the Portuguese population: a nationwide population-based study. *Arch Osteoporos.* 2020;15:36. doi:10.1007/s11657-020-0695-x. Erratum in: *Arch Osteoporos.* 2020;15:55.
35. Raposo L, Martins S, Ferreira D, Guimarães JT, Santos AC. Vitamin D, parathyroid hormone and metabolic syndrome - the PORMETS study. *BMC Endocr Disord.* 2017;17:71. doi:10.1186/s12902-017-0221-3.
36. Santos A, Amaral TF, Guerra RS, Sousa AS, Álvares L, Moreira P, et al. Vitamin D status and associated factors among Portuguese older adults: results from the Nutrition UP 65 cross-sectional study. *BMJ Open.* 2017;7:e016123. doi:10.1136/bmjopen-2017-016123.



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Artigo

Esclerose Múltipla e Vitamina D



Carlos Tavares Bello ^{a,b,c,*}

^a Assistente Hospitalar de Endocrinologia, Hospital da Luz de Lisboa, Lisboa, Portugal

^b Coordenador do Grupo de estudos das Dislipidemias da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

^c Secretário Geral da Sociedade Portuguesa de Aterosclerose

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2023-05-01

Accepted/Aceite: 2023-07-31

Publicado / Published: 2023-09-18

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Esclerose Múltipla;
Vitamina D.

Keywords:

Multiple Sclerosis;
Vitamin D.

R E S U M O

A esclerose múltipla (EM) é uma patologia desmielinizante imuno-mediada do sistema nervoso central, que se caracteriza por uma elevada heterogeneidade clínica, com carácter permanente ou flutuante. O tratamento da fase aguda (dos surtos) assenta na corticoterapia sistémica e na plasmáferese. Na fase crónica privilegiam-se os imunomoduladores (interferão, anticorpos monoclonais, moduladores do recetor da esfingosina-1-fosfato). A vitamina D, pelas suas propriedades antioxidantes, tem sido proposta como uma variável relevante no desenvolvimento e progressão da EM. A deficiência de vitamina D associa-se a um aumento da incidência de EM em estudos clínicos e de randomização mendeliana. A atividade da EM pode ser afetada pelos níveis de vitamina D, estando o défice associado com uma maior progressão imagiológica. A evidência que sustenta o papel do tratamento da EM com vitamina D é inconsistente e não está, para já, indicado dada a ausência de benefícios clínicos associados.

Assim, de acordo com a evidência clínica disponível e as diretrizes da National Institute for Health and Care Excellence-NICE, a suplementação com vitamina D não está recomendada com o objetivo único de tratar a EM. No entanto, dada a segurança do tratamento com vitamina D e o potencial benefício na progressão imagiológica, a suplementação deve ser considerada em todos os doentes com EM e défice de vitamina D.

Multiple Sclerosis and Vitamin D

A B S T R A C T

Multiple sclerosis (MS) is a heterogeneous demyelinating immune-mediated central nervous system disease, characterized by a wide variety of neurological signs and symptoms, which may be transient or permanent. In the acute phase, systemic corticosteroids and plasmapheresis are the first line treatments, while in the chronic phase immune-modulators (interferon, sphingosin-1-phosphate receptor modulators, monoclonal antibodies) are preferred. Vitamin D has antioxidant properties and has been suggested as a potential player affecting the development and progression of MS. Vitamin D deficiency increases the incidence of MS in clinical and Mendelian randomization studies. MS disease activity might be affected by vitamin D levels, with vitamin D deficiency being associated with rapid radiological progression. However, vitamin D treatment has no formal indication due to inconsistent clinical benefit.

According to available clinical evidence and National Institute for Health and Care Excellence-NICE guidelines, vitamin D supplementation is not routinely recommended for the sole objective of MS treatment. However, as assuring normal serum levels of vitamin D is safe, might prevent MS and has potential clinical and radiological benefits, supplementation should be considered in all vitamin D deficient patients with MS.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: bello_carlos4@yahoo.com (Carlos Tavares Bello)

Departamento de Endocrinologia, Av. Lusitana 100, 1500-650 Lisboa, Portugal

Introdução

A esclerose múltipla (EM) é uma patologia desmielinizante do sistema nervoso central, que mundialmente afeta mais de 2,3 milhões de pessoas.¹ Pensa-se que seja de natureza imuno-mediada, muito embora os mecanismos imunológicos subjacentes não sejam totalmente conhecidos nem compreendidos. É clinicamente heterogênea, caracterizando-se por episódios de sintomas neurológicos (surtos) variáveis, refletindo o atingimento segmentar e aleatório do sistema nervoso central. Na maior parte dos doentes manifesta-se de forma intermitente, podendo a periodicidade da ocorrência dos surtos variar de meses a anos. O seu tratamento varia com a fase da doença, sendo a corticoterapia e a plasmaférese as ferramentas mais usadas na fase aguda e os imunomoduladores (interferão, moduladores dos recetores da esfingosina-1-fosfato, anticorpos monoclonais, entre outros) os agentes preconizados na fase crónica, visando a redução dos surtos e a sua gravidade.

A vitamina D, dado o seu impacto no sistema imunitário, tem sido amplamente discutida na etiologia, progressão e tratamento da EM. Até à data, as diretrizes internacionais não recomendam inequivocamente a vitamina D como tratamento da EM dada a ausência de evidência suficientemente robusta, designadamente ensaios clínicos dirigidos. Embora a maioria dos estudos publicados sejam de natureza observacional, um considerável número de publicações está disponível e serão discutidas nesta secção.

O Défice de Vitamina D pode Aumentar a Suscetibilidade para o Desenvolvimento Futuro de EM

Tal associação está descrita na população adulta, pediátrica e gestante. Estudos epidemiológicos documentam uma relação inversa entre os níveis de vitamina D circulantes e o risco para EM.² Para além da vitamina D, a exposição à radiação ultravioleta (UV) e o dano actínico cutâneo são responsáveis por 32,4% do risco para eventos desmielinizantes inaugurais.³ O défice de vitamina D na gravidez o aumenta o risco para EM nas crianças, estando descrito um aumento de 90% do risco para EM nos filhos de gestantes que apresentavam défice de vitamina D (<30 nmol/L).⁴ Estudos de randomização mendeliana revelaram que o défice de vitamina D era preditor de suscetibilidade para EM, observando-se uma redução do risco de EM para metade por cada 50% de incremento dos níveis de vitamina D.⁵

A Atividade da Doença também Poderá ser Afetada pelos Níveis de Vitamina D

Estudos observacionais revelaram uniformemente uma maior progressão imagiológica em doentes com défice de vitamina D. O *EPIC natural history study* demonstrou que o défice de vitamina D se associava de forma significativa com novas lesões desmielinizantes (*T2 lesions e contrast enhancing lesions*) e que, cada incremento de 25 nmol/L dos níveis de vitamina D circulante associa-se a uma redução do risco para novas lesões de 15%-32%.⁶ Também se documentou uma associação positiva entre os níveis circulantes de vitamina D com medidas de volume cerebral (volume da massa cinzenta), que possivelmente constituem métricas neurodegenerativas válidas.⁷ Já nos resultados clínicos, os benefícios são menos evidentes, embora o risco para surtos seja inferior nos doentes com níveis adequados de vitamina D. Em análises *pós-hoc* dos estudos BENEFIT e BEYOND, verificou-se igualmente uma redução da progressão imagiológica, que foi confirmada com recurso a análises de expressão genética globais. Bene-

fícios clínicos apenas foram documentados no BENEFIT. Apesar de ambos os estudos terem como *endpoint* primário a efetividade da terapêutica com interferão B-1b (IFNB-1b), os benefícios associados à vitamina D foram independentes e aditivos aos obtidos com o IFNB-1b.^{1,8,9}

O Papel da Suplementação da Vitamina D é Controverso

Tal realidade deve-se à heterogeneidade do desenho dos estudos, seus protocolos e reduzido número de participantes. Não obstante, investigações com marcadores de resposta imunológica, sugerem que a suplementação com vitamina D promova efeitos imunomoduladores *in vivo* em doentes com EM.¹⁰ Adicionalmente, o reconhecimento de que um dos genes de susceptibilidade para a EM (*HLA-DRB1*1501*) é regulado por um promotor dependente da vitamina D reforça o potencial papel terapêutico da vitamina D na EM. Dos vários estudos realizados salientam-se o SOLAR e CHOLINE, nos quais se documentaram benefícios imagiológicos da suplementação com vitamina D em doentes sob interferão (IFN). Já no EVIDIMS, não se verificaram benefícios do tratamento com vitamina D em doentes sob IFN.¹³

Conclusão

Assim, com base na evidência disponível e conforme descrito nas diretrizes da National Institute for Health and Care Excellence-NICE,¹⁴ não se recomenda a suplementação com vitamina D com o objetivo exclusivo de tratar a EM. No entanto, sugere-se a manutenção de níveis adequados de vitamina D uma vez que se revelaram seguros e potencialmente efetivos na redução do risco de desenvolvimento, progressão e remissão da EM.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio o bolsa ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

1. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology* 2014;83:1022-4.
2. Sintzel MB, Rametta M, Reder AT. Vitamin D and Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review. *Neurol Ther*. 2018;7:59-85.
3. Lucas R, Ponsonby A, Dear K, Valery PC, Pender MP, Taylor BV, et al. Sun exposure and vitamin D are independent risk factors for CNS demyelination. *Neurology*. 2011;76:540-8.
4. Munger K, Aivo J, Hongell K, Soilu-Hanninen M, Surcel H, Ascherio A. Vitamin D status during pregnancy and risk of multiple sclerosis in

- offspring of women in the Finnish maternity cohort. *JAMA Neurol.* 2016;73:515
5. Mokry L, Ross S, Ahmad O, Forgetta V, Smith GD, Goltzman D, et al. Vitamin D and risk of multiple sclerosis: a Mendelian randomization study. *PLOS Med.* 2015;12:e1001866
 6. Mowry E, Waubant E, McCulloch C, Okuda DT, Evangelista AA, Lincoln RR, et al. Vitamin D status predicts new brain magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2012;72:234–40
 7. Mowry E, Pelletier D, Gao Z, Howell M, Zamvil S, Waubant E. Vitamin D in clinically isolated syndrome: evidence for possible neuroprotection. *Eur J Neurol.* 2015;23:327–32.
 8. Ascherio A, Munger K, White R, Köchert K, Simon KC, Polman CH, et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol.* 2014;71:306–14.
 9. Fitzgerald K, Munger KL, Köchert K, Arnason BG, Comi G, Cook S, et al. Association of Vitamin D Levels With multiple sclerosis activity and progression in patients receiving interferon Beta-1b. *JAMA Neurol.* 2015;72:1458.
 10. Sotirchos E, Bhargava P, Eckstein C, Van Haren K, Baynes M, Ntranos A, et al. Safety and immunologic effects of high- vs low-dose cholecalciferol in multiple sclerosis. *Neurology.* 2015;86:382–90
 11. Hupperts R, Smolders J, Vieth R, Holmøy T, Marhardt K, Schlupe M, et al. Randomized trial of daily high-dose vitamin D 3 in patients with RRMS receiving subcutaneous interferon β -1a. *Neurology.* 2019;93:e1906–16
 12. Camu W, Lehert P, Pierrot-Deseilligny C, Hauteceur P, Besserve A, Jean Deleglise AS, et al. Cholecalciferol in relapsing-remitting MS: A randomized clinical trial (CHOLINE). *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019;6:e597
 13. Dörr J, Bäcker-Koduah P, Wernecke KD, Becker E, Hoffmann F, Faiss J, et al. High-dose vitamin D supplementation in multiple sclerosis - results from the randomized EVIDIMS (efficacy of vitamin D supplementation in multiple sclerosis) trial. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2020;6:2055217320903474
 14. National Institute for Health and Care Excellence. Multiple sclerosis in adults: management Clinical guideline [CG186] [consultado Jan 2023] Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg186>



Artigo

Cancro e Vitamina D



Joana Lima Ferreira ^{a,#}, Francisca Brito Marques ^{a,#}, Filipe Mota ^{a,#,*}

^aServiço de Endocrinologia, Hospital Pedro Hispano, Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Portugal

[#]The authors contributed to the manuscript equally

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2023-03-31

Accepted/Aceite: 2023-07-31

Publicado / Published: 2023-09-18

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Neoplasias/epidemiologia;
Neoplasms/mortalidade;
Vitamina D.

Keywords:

Neoplasms/epidemiology;
Neoplasms/mortality;
Vitamin D.

R E S U M O

A associação do défice de vitamina D com o cancro é bem conhecida por quase um século. Esta relação é baseada na evidência molecular robusta da participação da vitamina D e dos seus metabolitos em inúmeras vias da regulação genómica, translacional e epigenética relacionadas às características do cancro, abrangendo todo o espectro da carcinogénese. Contudo, apesar de estudos observacionais apontarem consistentemente para a deficiência de vitamina D como um fator de risco independente de carcinoma maligno, maior progressão tumoral, agressividade e morte, ensaios clínicos randomizados mostraram até agora pouca evidência de benefício na suplementação com vitamina D como uma medida preventiva ou tratamento adjuvante em adultos e crianças. A este respeito, a diminuição da mortalidade por cancro na análise de subgrupo parece ser uma exceção. Em vez de uma causalidade reversa, várias limitações no desenho dos estudos podem explicar estes resultados e apontar o caminho para melhorias futuras. Enquanto aguardamos por dados mais esclarecedores, a recomendação é suplementar com vitamina D para atingir uma concentração sérica entre 30 e 40 ng/mL, como na população em geral.

Cancer and Vitamin D

A B S T R A C T

The association of vitamin D deficiency with cancer is well known for almost a century. This relationship is supported on robust molecular evidence of the participation of vitamin D and its metabolites in innumerable pathways and layers of the genomic, post-translational and epigenetic regulation related to the hallmarks of cancer, covering the full spectrum of carcinogenesis. Though, despite observational studies pointing consistently to the deficiency of vitamin D as an independent risk factor for malignant neoplasms, further tumor progression, aggressiveness and death, randomized control trials have shown so far weak evidence for the advantage of vitamin D supplementation as a preventive measure or an adjuvant treatment in adults or children. In this regard, diminished cancer mortality in subgroup analysis appears to be an exception. Instead of a reverse causality, several pitfalls in study design could explain these findings and point the way for future improvements. While waiting for more clarifying data, the recommendation is to supplement vitamin D to achieve a serum concentration between 30 and 40 ng/mL, as in the general population.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: f_c_mota@hotmail.com (Filipe Mota)

Rua Santo Adrião, 96, 4 direito,
4715-048 Braga, Portugal

Introdução

A observação da relação da vitamina D com o cancro está sin-
lizada desde 1936 nos Estados Unidos da América, com a associa-
ção de uma maior exposição solar ao risco aumentado de cancro
da pele, mas, por outro lado, à menor incidência de muitos outras
neoplasias malignas.¹ Assim, de 1950 a 1994, foi igualmente verifi-
cada uma menor mortalidade em pelo menos 22 tipos de cancro
nos estados americanos localizados mais a sul, mesmo após análi-
se multivariada.² Estes dados foram concomitantemente apoiados
noutros países.³ Contudo, fatores mais recentes e generalizados
tais como a aplicação de protetor solar, o aumento exponencial da
obesidade, programas de rastreio de cancro tendencialmente mais
eficientes e tratamentos mais eficazes têm tornado essa relação
menos aparente nos últimos 25 anos.⁴

Associação entre a Vitamina D e o Cancro

A nível molecular, existe evidência robusta do envolvimento
da vitamina D e dos seus metabolitos ao longo de todo o processo
de carcinogénese, desde a progressão no ciclo celular, interação
no microambiente tumoral até à metastização.⁵ De facto, o papel
da vitamina D na regulação do epigenoma e do transcriptoma é
muito anterior ao que diz respeito especificamente à participação
na homeostasia do cálcio.⁶⁻¹⁹ (Fig. 1).

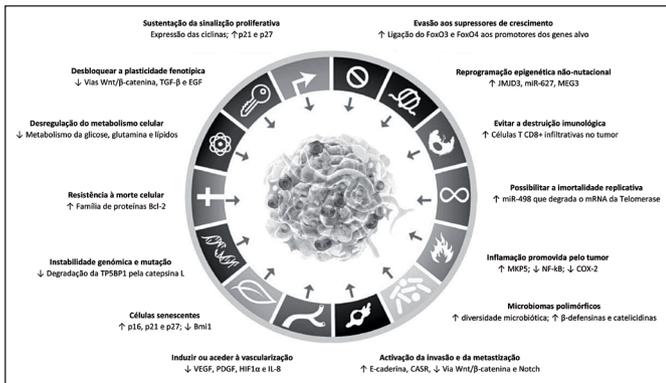


Figura 1. Ações da vitamina D que antagonizam as capacidades adquiridas pelo cancro.

Adaptado de Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. Cancer Discov. 2022;12:31-46.¹⁹

Questiona-se, ainda, o envolvimento da via metabólica alter-
nativa da vitamina D no cancro. A ação da CYP11A1 (P450scc),
conhecida por catalisar o primeiro passo limitativo da esteroido-
génese, pode também hidroxilar a vitamina D na pele e no trato
gastrointestinal gerando 20(OH)D e outros 21 metabolitos ago-
nistas parciais do VDR e agonistas inversos do RORα/γ (Fig. 2).²⁰

Apesar dos estudos observacionais que encontram uma asso-
ciação entre défice de vitamina D e cancro, os RCTs e respetivas
meta-análises têm sido pouco consistentes a este respeito, levan-
tando-se mesmo a hipótese de causalidade reversa²¹⁻²⁹ (Tabela 1).
Contudo, os resultados negativos ou incongruentes entre estudos
poderão relacionar-se com o seu desenho, tais como uma duração
insuficiente, agravada pela consideração dos primeiros anos de
estudo que conduz ao diagnóstico de neoplasias preexistentes (no
caso de análises de incidência) ou, ainda, a inclusão maioritária de
participantes com níveis iniciais de vitamina D adequados.³⁰ Por
outro lado, muitos fatores locais e sistémicos influenciam a con-
centração de vitamina D e do calcitriol. A vitamina D apresenta

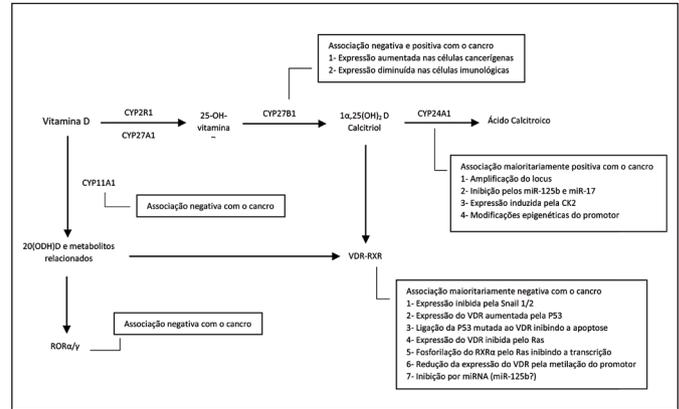


Figura 2. Desregulação da vitamina D no cancro.

Adaptado de Sang-Min J.

Tabela 1. Risco relativo de cancro relativamente à concentração sérica de 25(OH)D em metanálises de estudos observacionais

Órgão	Número de estudos	Seguimento (anos)	RR (95% CI) Alta vs Baixa	Associação
Todos	8	5-28	0,86 (0,73-1,02)	Incidência
Todos	17	5-28	0,81 (0,71-0,93)	Mortalidade
Bexiga	5	12-13	0,70 (0,56-0,88)	Incidência
Cabeça / Pescoço	5	7-15	0,68 (0,59-0,78)	Incidência
Colorretal	11	0-20	0,60 (0,53-0,68)	Incidência
Fígado	8	6-28	0,78 (0,63-0,95)	Incidência
Mama	44		0,57 (0,48-0,66)	Incidência
Pâncreas	5	6.5-21	0,81 (0,68-0,96)	Mortalidade
Rim	5	7-22	0,76 (0,64-0,89)	Incidência
Tiroide	6		1,30 (1,00-1,69)	Incidência

uma associação não linear com a mortalidade por cancro, pelo que os níveis desejados a atingir situam-se entre os 30 a 40 ng/mL. Por sua vez, o calcitriol também não aumenta linearmente com a suplementação de vitamina D, quer pela regulação da passagem de 25-OH-vitamina D a 1,25(OH)2D no rim, quer pela degradação do calcitriol iniciada pelo VDR ativado que induz a CYP24A1 nos tecidos periféricos. Suspeita-se, ainda, que a exposição à radiação UV desencadeie mais respostas fisiológicas do que a ingestão de vitamina D nomeadamente a indução de outros moduladores com efeitos positivos no sistema imunológico.

A magnitude da relação da incidência de cancro com a inges-
tão de vitamina D é menor do que com a concentração sérica de
25-OH-vitamina D, tendo-se verificado, na primeira, resultados
favoráveis no cancro colorretal e, marginalmente, no pulmão e no
rim³¹⁻³⁴ (Tabela 2).

Recomendações de Sociedades Científicas

Um painel de peritos internacional realizou uma revisão sobre
esta temática em 2010. Com base na evidência à data e na associa-
ção que um nível de 25-OH-vitamina D de 30 a 44 ng/mL fornece
benefícios ideais para os casos de cancro, o painel recomendou
um nível de 25-OH- vitamina D superior a 30 ng/mL em todas
as pessoas com cancro em tratamento (agreement score de 4,7).
Neste contexto, a recomendação preconiza ainda o doseamento de
25-OH-vitamina D e subsequente tratamento com vitamina D se
os níveis forem inferiores a 30 ng/mL (agreement score de 4,8).

Tabela 2. Principais e mais recentes RCTs sobre incidência e/ou mortalidade por cancro

Estudo	Número de participantes	Seguimento (anos)	Suplementação Vitamina D	HR (95% CI)
VITAL *	25 871	5,3	2000 UI/dia + 1 g/dia Omega-3	0,76 (0,63-0,90) [#] 0,75 (0,59-0,96) ⁼
D-Health-Trial	21 315	5,7	60000 UI/mês	1,15 (0,96-1,39) ⁶
Finnish Vitamin D Trial	2495	5	1600 UI/dia 3200 UI/dia	1,14 (0,75-1,72) ⁷ 0,95 (0,61-1,47) ⁷
Do-Health Trial	2157	2,99	2000 UI/dia + 1 g/dia Omega-3 + exercício ³	0,39 (0,18-0,85) ⁸

* Vitamin D and Omega-3 Trial

[#] Análise secundária para incidência, subgrupo com IMC < 25 kg/m²⁼ Análise *post hoc* excluindo os dois primeiros anos, para mortalidade⁶ Mortalidade por cancro⁷ Incidência de cancro invasivo³ Programa simples de exercício de resistência em casa⁸ Incidência por cancro

Devido à disparidade entre países quanto às formas disponíveis e doses de vitamina D, o painel não emitiu uma recomendação sobre um regime de tratamento específico, que deverá ter em conta também a adesão e preferência do doente, sob a forma preferencial de colecalciferol.³⁵

Mais tarde, foram publicadas recomendações para mulheres com cancro da mama ou do ovário. Este grupo específico foi selecionado devido ao seu maior risco de osteoporose em comparação com mulheres na pós-menopausa. Considerando a evidência em que a suplementação precoce com vitamina D pode ajudar a manter a saúde óssea, bem como aumentar potencialmente a taxa de sobrevivência ao cancro, foram emitidas recomendações com o objetivo de atingir níveis de 25-OH-vitamina D superiores a 30 ng/mL nesta população através de suplementos orais num esquema de manutenção equivalente a uma dose mínima diária de 800-1000 UI (20-25 µg) de colecalciferol (preferencialmente em regimes mensais). Para casos de défice de vitamina D, está recomendada uma fase inicial com doses mais elevadas e eventualmente a utilização de calcidiol.³⁶

Entretanto, devido aos dados inconsistentes de vários estudos, as sociedades científicas manifestaram-se contra o estabelecimento de valores de referência para a vitamina D em pessoas com cancro visto que os efeitos não musculoesqueléticos da vitamina D não são suficientes como critério. Além disso, o último relatório da WCRF/AICR sobre dieta, nutrição, atividade física e cancro veio manifestar-se contra doses elevadas de suplementos dietéticos para prevenção do cancro e enfatiza que o objetivo deve ser que as necessidades nutricionais sejam supridas apenas através da dieta alimentar.³⁷

Mais recentemente, uma revisão de 19 estudos sobre a suplementação de vitamina D em crianças com cancro concluiu que não existe evidência suficiente sobre o efeito da suplementação de vitamina D (e cálcio) na densidade mineral óssea ou fraturas, concluindo com a recomendação de ingestão dietética de vitamina D/cálcio de acordo com as diretrizes nacionais, monitorização dos níveis de 25-OH-vitamina D e suplementação de vitamina D/cálcio em crianças com o alvo de 25-OH-vitamina D ≥ 20 ng/mL ao longo do ano.³⁸

Apesar da toxicidade de vitamina D não ser uma preocupação e dos benefícios potenciais da suplementação com vitamina D na redução da mortalidade por cancro, mesmo com doses elevadas de vitamina D, são necessários mais estudos experimentais para determinar completamente o seu efeito e doses adequadas.³⁹ Considerando a interação entre a vitamina D e o cancro e toda a sua complexidade, as entidades de saúde pública deverão equilibrar os benefícios e riscos da suplementação com a vitamina D.³⁰

Conclusão

De futuro, e de modo a clarificar o papel da suplementação da vitamina D, quer na prevenção quer no tratamento do cancro, foi sugerido que os RCTs considerem pessoas com deficiência basal de vitamina D (< 20 ng/mL), com um risco acrescido de cancro para maximizar o número de casos contabilizados e cujo potencial de resposta à administração de vitamina D possa ser avaliado previamente com a medição da expressão de genes induzidos por uma dose alta de vitamina D e titulada tendo em conta o índice de massa corporal. Defende-se, também, a limitação a um subtipo de cancro, considerando a sua incidência esperada e o seu tempo de progressão. Poderão ser exploradas sinergias, nomeadamente com o exercício, assim como testados análogos sintéticos com um perfil mais favorável de efeitos laterais, incluindo uma menor hipercalcemia. Por seu lado, os estudos observacionais, dada a limitação dos RCTs, deverão ser mantidos, caracterizando-se melhor os tumores, medindo periodicamente os níveis séricos de 25-OH-vitamina D e, se possível, acompanhados de análises genómicas e transcriptómicas.⁴

Salienta-se que a exposição solar segura e a suplementação de vitamina D de momento não podem ser recomendadas como prevenção primária ou secundária de neoplasias e não substituem uma dieta saudável e exercício físico regular na prevenção do cancro.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

FM planeou o artigo e todos os autores conduziram e escreveram o artigo.

FM planned the article and all authors conducted and wrote the article.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio o bolsa ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

- Grant WB. An Estimate of Premature Cancer Mortality in the U.S. Due to Inadequate Doses of Solar Ultraviolet-B Radiation. *Cancer*. 2002;94:1867–1875. doi: 10.1002/cncr.10427.
- Devesa SS, Grauman DJ, Blot WJ, Fraumeni JF. Cancer Surveillance Series: Changing Geographic Patterns of Lung Cancer Mortality in the United States, 1950 through 1994. *J. Natl. Cancer Inst.* 1999; 91:1040–50. doi: 10.1093/jnci/91.12.1040.
- O’Sullivan F, van Geffen J, van Weele M, Zgaga L. Annual Ambient UVB at Wavelengths That Induce Vitamin D Synthesis Is Associated with Reduced Esophageal and Gastric Cancer Risk: A Nested Case-Control Study. *Photochem Photobiol.* 2018;94:797–806. doi: 10.1111/php.12915.
- Henn M, Martin-Gorgojo V, Martin-Moreno JM. Vitamin D in Cancer Prevention: Gaps in Current Knowledge and Room for Hope. *Nutrients*. 2022;14:4512. doi: 10.3390/nu14214512.
- Carlberg C, Velleuer E. Vitamin D and the risk for cancer: A molecular analysis. *Biochem Pharmacol.* 2022;196:114735. doi: 10.1016/j.bcp.2021.114735.
- Sheeley MP, Andolino C, Kiesel VA, Teegarden D. Vitamin D regulation of energy metabolism in cancer. *Br J Pharmacol.* 2022;179:2890-905. doi: 10.1111/bph.15424.
- Sergee IN. Vitamin D-mediated apoptosis in cancer and obesity. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2014;20:43–9. doi: 10.1515/hmbci-2014-0035.
- Blasiak J, Pawlowska E, Chojnacki J, Szczepanska J, Fila M, Chojnacki C. Vitamin D in Triple-Negative and BRCA1-Deficient Breast Cancer: Implications for Pathogenesis and Therapy. *Int J Mol Sci.* 2020;21:E3670. doi: 10.3390/ijms21103670.
- Chen L, Yang R, Qiao W, Yuan X, Wang S, Goltzman D and Miao D. 1,25-Dihydroxy Vitamin D Prevents Tumorigenesis by Inhibiting Oxidative Stress and Inducing Tumor Cellular Senescence in Mice. *International Journal of Cancer.* 2018;143:368-382. doi: 10.1002/ijc.31317.
- El-Sharkawy A, Malki A. Vitamin D signaling in inflammation and cancer: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Molecules.* 2020;25:3219. doi: 10.3390/molecules25143219
- Skrainowska D, Bobrowska-Korczak B. Potential molecular mechanisms of the anti-cancer activity of vitamin D. *Anticancer Res.* 2019;39:3353–63. doi: 10.21873/anticancer.13478.
- Fernández-Barral A , Bustamante-Madrid P , Ferrer-Mayorga G , Barbáchano A , Larriba MJ , Muñoz A . Vitamin D Effects on Cell Differentiation and Stemness in Cancer. *Cancers.* 2020;12. doi: 10.3390/cancers12092413.
- Rinninella E, Mele MC, Raoul P, Cintoni M, Gasbarrini A. Vitamin D and colorectal cancer: Chemopreventive perspectives through the gut microbiota and the immune system. *Biofactors.* 2022;48:285-93. doi: 10.1002/biof.1786.
- Piatek K, Schepelmann M, Kallay E. The Effect of Vitamin D and Its Analogs in Ovarian Cancer. *Nutrients.* 2022;18;14:3867. doi: 10.3390/nu14183867.
- Karkeni E, Morin SO, Bou Tayeh B, Goubard A, Josselin E, Castellano R, et al. Vitamin D Controls Tumor Growth and CD8+ T Cell Infiltration in Breast Cancer. *Front Immunol.* 2019;6;10:1307. doi: 10.3389/fimmu.2019.01307.
- Khayami R, Goltzman D, Rabbani SA, Kerachian MA. Epigenomic effects of vitamin D in colorectal cancer. *Epigenomics.* 2022;14:1213-28. doi: 10.2217/epi-2022-0288.
- Pereira F, Barbáchano A, Silva J, Bonilla F, Campbell MJ, Muñoz A, et al. KDM6B/JMJD3 histone demethylase is induced by vitamin D and modulates its effects in colon cancer cells. *Hum Mol Genet.* 2011;20:4655-65. doi: 10.1093/hmg/ddr399.
- Fleet JC, DeSmet M, Johnson R, Li Y. Vitamin D and cancer: a review of molecular mechanisms. *Biochem J.* 2012;441:61-76. doi: 10.1042/BJ20110744.
- Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov.* 2022;12:31-46. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059.
- Jeon SM, Shin EA. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. *Exp Mol Med.* 2018;50:1-14. doi: 10.1038/s12276-018-0038-9.
- Han J, Guo X, Yu X, Liu S, Cui X, Zhang B, Liang H. 25-Hydroxyvitamin D and Total Cancer Incidence and Mortality: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Nutrients.* 2019;11(10):2295. doi: 10.3390/nu1102295.
- Zhao Y, Chen C, Pan W, Gao M, He W, Mao R, Lin T, Huang J. Comparative efficacy of vitamin D status in reducing the risk of bladder cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Nutrition.* 2016;32:515-23. doi: 10.1016/j.nut.2015.10.023.
- Pu Y, Zhu G, Xu Y, Zheng S, Tang B, Huang H, Wu IXY, Huang D, Liu Y, Zhang X. Association between vitamin D exposure and head and neck cancer: a systematic review with meta-analysis. *Front Immunol.* 2021;12:627226. doi: 10.3389/fimmu.2021.627226.
- Hernández-Alonso P, Boughanem H, Canudas S, Becerra-Tomás N, Fernández de la Puente M, Babio N, et al. Circulating vitamin D levels and colorectal cancer risk: A meta-analysis and systematic review of case-control and prospective cohort studies. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2023;63:1-17. doi: 10.1080/10408398.2021.1939649.
- Guo XF, Zhao T, Han JM, Li S, Li D. Vitamin D and liver cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2020;29:175-82. doi: 10.6133/apjcn.202003_29(1).0023.
- Song D, Deng Y, Liu K, Zhou L, Li N, Zheng Y, et al. Vitamin D intake, blood vitamin D levels, and the risk of breast cancer: a dose-response meta-analysis of observational studies. *Aging.* 2019;11:12708-32. doi: 10.18632/aging.102597.
- Zhang X, Huang XZ, Chen WJ, Wu J, Chen Y, Wu CC, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels, vitamin D intake, and pancreatic cancer risk or mortality: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2017;8:64395-406. doi: 10.18632/oncotarget.18888.
- Wu J, Yang N, Yuan M. Dietary and circulating vitamin D and risk of renal cell carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Int Braz J Urol.* 2021;47:733-44. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2020.0417.
- Zhao J, Wang H, Zhang Z, Zhou X, Yao J, Zhang R, Liao L, Dong J. Vitamin D deficiency as a risk factor for thyroid cancer: A meta-analysis of case-control studies. *Nutrition.* 2019;57:5-11. doi: 10.1016/j.nut.2018.04.015.
- Naska A, Lagiou P. Vitamin D: should public health recommendations also consider cancer outcomes? *Ann Oncol.* 2019;30:667-8. doi: 10.1093/annonc/mdz089.
- Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2019;380:33-44. doi: 10.1056/NEJMoa1809944.
- Neale RE, Baxter C, Romero BD, McLeod DS, English DR, Armstrong BK, et al. The D-Health Trial: a randomised controlled trial of the effect of vitamin D on mortality. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10:120-8. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00345-4.
- Virtanen JK, Nurmi T, Aro A, Bertone-Johnson ER, Hyppönen E, Kröger H, et al. Vitamin D supplementation and prevention of cardiovascular disease and cancer in the Finnish Vitamin D Trial: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2022;115:1300-10. doi: 10.1093/ajcn/nqab419.
- Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Manson JE, Dawson-Hughes B, Manz MG, Theiler R, et al. Combined Vitamin D, Omega-3 Fatty Acids, and a Simple Home Exercise Program May Reduce Cancer Risk Among Active Adults Aged 70 and Older: A Randomized Clinical Trial. *Front Aging.* 2022;3:852643. doi: 10.3389/fragi.2022.852643.
- Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, Plebani M, Shoenfeld Y, Wang TJ, et al. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev.* 2010;9:709-15. doi: 10.1016/j.autrev.2010.06.009.
- Martin-Herranz A, Salinas-Hernández P. Vitamin D supplementation review and recommendations for women diagnosed with breast or ovary cancer in the context of bone health and cancer prognosis/risk. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015;96:91-9. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.05.006.
- World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: A Global Perspective. Continuous Update Project Expert Report 2018.
- van Atteveld JE, Verhagen IE, van den Heuvel-Eibrink MM, van Santen HM, van der Sluis IM, Di Iorgi N, et al. Vitamin D supplementation for children with cancer: A systematic review and consensus recommendations. *Cancer Med.* 2021;10:4177-94. doi: 10.1002/cam4.4013.
- Keum N, Lee DH, Greenwood DC, Manson JE, Giovannucci E. Vitamin D supplements and total cancer incidence and mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol.* 2019; 30: 733–43. doi: 10.1093/annonc/mdz059.



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Artigo

Doenças Cardiovasculares e Vitamina D



Ana Cláudia Martins ^{a,*}

^aHospital das Forças Armadas, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2023-05-01

Accepted/Aceite: 2023-07-31

Publicado / Published: 2023-09-18

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

25-Hidroxivitamina D;
Calcitriol;
Doenças Cardiovasculares;
Doença Coronária;
Hipertensão Arterial;
Insuficiência Cardíaca;
Risco Cardiovascular;
Vitamina D.

Keywords:

25-Hydroxyvitamin D;
Arterial Hypertension;
Calcitriol;
Cardiovascular Diseases;
Cardiovascular Risk;
Coronary Artery Disease;
Heart Failure;
Vitamin D.

R E S U M O

O défice de vitamina D tem sido associado, em estudos observacionais, a aumento do risco cardiovascular. Os efeitos da vitamina D no eixo renina-angiotensina-aldosterona, no endotélio e no miocárdio, bem como o papel do seu défice na inflamação e aumento dos níveis de hormona paratiroideia (PTH), podem justificar esta associação. Contudo, os resultados obtidos nos ensaios clínicos controlados e aleatorizados não apoiam de forma consistente o benefício da suplementação com vitamina D nas doenças cardiovasculares. Apresenta-se, de forma sintética, a evidência atual acerca da relação entre vitamina D, fatores de risco cardiovascular e doenças cardiovasculares, bem como os resultados dos principais estudos de intervenção disponíveis sobre a suplementação com vitamina D neste contexto.

Cardiovascular diseases and Vitamin D

A B S T R A C T

In observational studies, vitamin D deficiency has been linked to increased cardiovascular risk. The effects of vitamin D in the renin-angiotensin-aldosterone system, endothelial and myocardial tissues, as well as the role of vitamin D deficiency in inflammation and increased parathyroid hormone, might account for this association. However, the results of randomized controlled trials do not consistently support the benefits of vitamin D supplementation in cardiovascular diseases. Here we summarize the updated evidence on the association between vitamin D, cardiovascular risk factors and cardiovascular diseases, and the results of the main interventional studies regarding vitamin D supplementation in this setting.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: ana.sousamartins7@gmail.com (Ana Cláudia Martins)

Pólo Lisboa, Azinhaga Ulmeiros, 1649-020 Lisboa, Portugal

Défice de Vitamina D e Doença Cardiovascular

A descoberta de que o recetor da vitamina D (VDR) é expresso em quase todos os órgãos e tecidos, incluindo o coração e os vasos sanguíneos, levou ao interesse na investigação dos efeitos da vitamina D nas doenças cardiovasculares.^{1,2}

A hipótese de que poderia haver uma associação entre défice de vitamina D e doença cardiovascular foi inicialmente colocada na década de 1980, por Robert Scragg, após a observação de que a prevalência de doenças cardiovasculares aumentava durante o inverno, quando a exposição solar era menor.² Mais tarde, verificou-se que ratinhos *knockout* para os genes *Vdr* ou *Cyp27b1* (o gene que codifica a enzima 1 α -hidroxilase) apresentavam aumento da expressão do sistema renina-angiotensina-aldosterona, hipertensão arterial, hipertrofia miocárdica e aterosclerose.³ A disfunção endotelial, as alterações no músculo liso e os efeitos pro-inflamatórios são alguns dos mecanismos propostos.¹ O aumento dos níveis de hormona paratiroideia (PTH) secundário ao défice de vitamina D associa-se também a aumento de risco de eventos cardiovasculares.⁴

Efeitos da Suplementação com Vitamina D na Doença Cardiovascular

1. Fatores de Risco Cardiovascular

Na hipertensão arterial (HTA), os efeitos propostos da vitamina D baseiam-se na supressão do eixo renina-angiotensina-aldosterona, uma vez que a ativação do VDR inibe a transcrição do gene da renina.⁵ Em estudos observacionais, verificou-se uma associação significativa entre baixos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) e a incidência de HTA.⁶ No entanto, isto não foi observado em estudos aleatorizados subsequentes.⁷ Um ensaio clínico aleatorizado recente identificou uma associação inversa entre os níveis de 25(OH)D e a pressão arterial sistólica de 24h, mas não se verificaram efeitos anti-hipertensivos da suplementação com vitamina D em indivíduos com défice (25(OH)D <30 ng/mL).⁸ Por outro lado, uma revisão sistemática de 81 ensaios clínicos verificou uma redução significativa da pressão arterial sistólica e diastólica com a suplementação com vitamina D,⁹ mas estes resultados não foram evidentes noutros estudos.¹⁰

Os efeitos da vitamina D no metabolismo lipídico são pouco conhecidos. A associação do défice de vitamina D com baixo colesterol HDL e aumento de triglicéridos foi descrita em estudos observacionais, mas não há dados que suportem o benefício da suplementação.^{2,7}

Baixos níveis de vitamina D têm também sido associados a obesidade, diabetes *mellitus* e síndrome metabólica, e esta associação tem sido consistente em estudos populacionais.¹¹⁻¹³ No entanto, não foi demonstrada uma relação de causa-efeito e os ensaios clínicos aleatorizados não mostraram resultados consistentes no que respeita aos efeitos da vitamina D na melhoria da insulinoresistência nem na incidência de diabetes *mellitus* tipo 2.¹

2. Doença Coronária e Mortalidade Cardiovascular

A associação entre défice de vitamina D e risco aumentado de cardiopatia isquémica e enfarte agudo do miocárdio (EAM) tem sido descrita de forma consistente,^{14,15} com alguns estudos a sugerirem também um aumento de risco cardiovascular para níveis elevados de 25(OH)D.^{16,17} Um estudo de coorte que incluiu 3258 doentes submetidos a angiografia coronária identificou um risco

aumentado de mortalidade cardiovascular em indivíduos com níveis mais baixos de 25(OH)D (< 13 ng/mL), comparativamente àqueles com níveis superiores a 28 ng/mL.¹⁸

Os potenciais benefícios da suplementação com vitamina D na doença cardiovascular têm sido estudados em vários ensaios clínicos controlados e aleatorizados. No estudo VITAL, que incluiu 25 871 doentes com idade \geq 50 anos, a suplementação com 2000 UI/dia de colecalciferol não demonstrou redução de eventos cardiovasculares major (EAM, AVC e mortalidade cardiovascular).¹⁹ O mesmo se verificou em estudos subsequentes.²⁰⁻²² Uma das possíveis limitações destes estudos é o facto nem sempre terem sido obtidos os níveis séricos de 25(OH)D basais e após suplementação. Bahrami *et al* analisaram, numa revisão sistemática, os *outcomes* da suplementação com vitamina D em doentes com doença coronária e níveis séricos de 25(OH)D < 30 ng/mL. Neste estudo, verificou-se uma redução significativa da pressão arterial diastólica e dos níveis de PTH nos grupos sob suplementação, mas não houve diferenças nos restantes *outcomes*.²³

3. Insuficiência Cardíaca

Tal como na doença coronária, baixos níveis de 25(OH)D são frequentemente observados em doentes com insuficiência cardíaca (IC) e, em vários estudos, associaram-se de forma independente a um aumento da mortalidade nestes doentes.²⁴⁻²⁶

Em estudos experimentais com animais, a vitamina D na sua forma ativa leva a regressão da hipertrofia ventricular e melhoria da função ventricular esquerda (VE).²⁷

Nos estudos em humanos, os resultados não têm sido concordes. Numa meta-análise de 7 ensaios clínicos, a suplementação com vitamina D não mostrou melhoria da função VE nem da tolerância ao exercício²⁸; numa subanálise do estudo VITAL, também não se verificaram efeitos na massa VE nem na função ventricular.²⁹

Por outro lado, o estudo VINDICATE, que avaliou os efeitos da vitamina D em 229 doentes com IC e níveis de 25(OH)D < 20 ng/mL, não demonstrou melhoria da tolerância ao exercício, mas verificou-se uma melhoria significativa da fração de ejeção VE em 6%, bem como efeitos na estrutura VE.³⁰ Mais recentemente, verificaram-se *outcomes* favoráveis na pressão arterial e tolerância ao exercício num ensaio clínico em doentes com IC sob suplementação com vitamina D³¹; e melhoria significativa da função VE em 3%, numa meta-análise de 13 ensaios clínicos aleatorizados que incluiu 1215 doentes com IC.³²

Conclusões e Recomendações

Embora haja uma associação entre défice de vitamina D e doença cardiovascular, os estudos de intervenção não mostraram de forma concordante um benefício claro na suplementação com vitamina D neste contexto. Tendo em conta que a mobilidade reduzida, a baixa exposição solar, a obesidade e a inflamação são frequentes em indivíduos com doenças crónicas e são fatores de risco para défice de vitamina D, este poderá ser considerado um marcador de doença, ao invés de um fator causal nas doenças cardiovasculares.

Por outro lado, é plausível que haja um benefício, ainda que diminuto, da suplementação com vitamina D na insuficiência cardíaca. Embora não se possa formular uma recomendação até que estejam disponíveis mais estudos de elevada qualidade, pode ser considerado o doseamento sérico da 25(OH)D em doentes com insuficiência cardíaca, e o tratamento nos casos de défice.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio o bolsa ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

- Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* 2012; 33:456-92. doi: 10.1210/er.2012-1000
- Pilz S, Verheyen N, Gröbler MR, Tomaschitz A, März W. Vitamin D and cardiovascular disease prevention. *Nat Rev Cardiol.* 2016; 13:404-17. doi: 10.1038/nrcardio.2016.73
- 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; 29:726-776. doi: 10.1210/er.2008-0004
- Van Ballegooijen A, Reinders I, Visser M, Brouwer A. Parathyroid hormone and cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am Heart J.* 2013; 165:655-64. doi: 10.1016/j.ahj.2013.02.014
- Yuan W, Pan W, Kong J, Zheng W, Szeto FL, Wong KE, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter. *J Biol Chem.* 2007; 282:29821-30. doi: 10.1074/jbc.M705495200
- Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, Mitri J, Brendel M, Patel K, et al. Systematic review: vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med.* 2010; 152:307-14. doi: 10.7326/0003-4819-152-5-201003020-00009
- Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB, Fatourehchi MM, Alkatib AA, Almandoz JP, et al. Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:1931-42. doi: 10.1210/jc.2011-0398
- Theiler-Schwetz V, Trummer C, Gröbler MR, Keppel MH, Zittermann A, Tomaschitz A, et al. Effects of Vitamin D Supplementation on 24-Hour Blood Pressure in Patients with Low 25-Hydroxyvitamin D Levels: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients.* 2022; 14:1360. doi: 10.3390/nu14071360
- Mirhosseini N, Rainsbury J, Kimball SM. Vitamin D Supplementation, Serum 25(OH)D Concentrations and Cardiovascular Disease Risk Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Cardiovasc Med.* 2018; 5:87. doi: 10.3389/fcvm.2018.00087
- Beveridge LA, Struthers AD, Khan F, Jorde R, Scragg R, Macdonald HM, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-analysis Incorporating Individual Patient Data. *JAMA Intern Med.* 2015; 175:745-54. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0237
- Pittas AG, Lau J, Hu FB, 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: 2017-29. doi: 10.1210/jc.2007-0298
- de Boer IH, Tinker LF, Connelly S, Curb JD, Howard BV, Kestenbaum B, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative. *Diabetes Care.* 2008; 31:701-7. doi: 10.2337/dc07-1829
- Jorde R, Sneve M, Emaus N, Figenschau Y, Grimnes G. Cross-sectional and longitudinal relation between serum 25-hydroxyvitamin D and body mass index: the Tromsø study. *Eur J Nutr.* 2010; 49:401-7. doi: 10.1007/s00394-010-0098-7
- Brøndum-Jacobsen P, Benn M, Jensen GB, Nordestgaard BG. 25-hydroxyvitamin D levels and risk of ischemic heart disease, myocardial infarction, and early death: population-based study and meta-analyses of 18 and 17 studies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012; 32:2794-802. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.248039
- Kheiri B, Abdalla A, Osman M, Ahmed S, Hassan M, Bachuwa G. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular diseases: a narrative review. *Clin Hypertens.* 2018; 24:9. doi: 10.1186/s40885-018-0094-4
- Zittermann A, Kuhn J, Dreier J, Knabbe C, Gummert JF, Börgermann J. Vitamin D status and the risk of major adverse cardiac and cerebrovascular events in cardiac surgery. *Eur Heart J.* 2013; 34(18):1358-64. doi: 10.1093/eurheartj/ehs468
- Durup D, Jørgensen HL, Christensen J, Tjønneland A, Olsen A, Halkjær J, et al. A reverse J-shaped association between serum 25-hydroxyvitamin D and cardiovascular disease mortality: The CopD Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100:2339-46. doi: 10.1210/jc.2014-4551
- Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, Seelhorst U, Wellnitz B, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin d and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med.* 2008; 168:1340-9. doi: 10.1001/archinte.168.12.1340
- Manson JE, Cook NR, Lee IM, Christen W, Bassuk SS, Mora S, et al; VITAL Research Group. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2019; 380:33-44. doi: 10.1056/NEJMoa1809944
- Jenkins DJA, Spence JD, Giovannucci EL, Kim YI, Josse RG, Vieth R, et al. Supplemental Vitamins and Minerals for Cardiovascular Disease Prevention and Treatment: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol.* 2021; 77:423-36. doi: 10.1016/j.jacc.2020.09.619
- Virtanen JK, Nurmi T, Aro A, Bertone-Johnson ER, Hyppönen E, Kröger H, et al. Vitamin D supplementation and prevention of cardiovascular disease and cancer in the Finnish Vitamin D Trial: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2022; 115:1300-10. doi: 10.1093/ajcn/nqab419
- Fu J, Sun J, Zhang C. Vitamin D supplementation and risk of stroke: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Neurol.* 2022; 13:970111. doi: 10.3389/fneur.2022.970111
- Bahrami LS, Ranjbar G, Norouzy A, Arabi SM. Vitamin D supplementation effects on the clinical outcomes of patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2020; 10:12923. doi: 10.1038/s41598-020-69762-w
- Schierbeck LL, Jensen TS, Bang U, Jensen G, Køber L, Jensen JE. Parathyroid hormone and vitamin D-markers for cardiovascular and all cause mortality in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2011; 13:626-32. doi: 10.1093/eurjhf/hfr016
- Gruson D, Buglioni A, Burnett JC Jr. PTH: Potential role in management of heart failure. *Clin Chim Acta.* 2014; 433:290-6. doi: 10.1016/j.cca.2014.03.029
- Wang X, Wang J, Gao T, Sun H, Yang B. Is vitamin D deficiency a risk factor for all-cause mortality and rehospitalization in heart failure patients?: A systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2022; 101:e29507. doi: 10.1097/MD.00000000000029507
- Bodyak N, Ayus JC, Achinger S, Shivalingappa V, Ke Q, Chen YS, et al. Activated vitamin D attenuates left ventricular abnormalities induced by dietary sodium in dahl salt-sensitive animals. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007; 104:16810-5. doi: 10.1073/pnas.0611202104
- Jiang WL, Gu HB, Zhang YF, Xia QQ, Qi J, Chen JC. Vitamin D Supplementation in the Treatment of Chronic Heart Failure: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Cardiol.* 2016; 39:56-61. DOI: 10.1002/clc.22473
- Chandra A, Picard MH, Huang S, Gupta DK, Agusala K, Buring JE, et al. Impact of Vitamin D3 Versus Placebo on Cardiac Structure and Function: A Randomized Clinical Trial. *J Am Heart Assoc.* 2022; 11:e025008. doi: 10.1161/JAHA.121.025008
- Witte KK, Byrom R, Gierula J, Paton MF, Jamil HA, Lowry JE, et al. Effects of Vitamin D on Cardiac Function in Patients With Chronic HF: The VINDICATE Study. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67:2593-603.
- Woo JS, Woo Y, Jang JY, Ha SJ. Effect of vitamin D on endothelial and ventricular function in chronic heart failure patients: A prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Medicine.* 2022; 101:e29623. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.508
- Naghedi A, Haghaninejad H, Varastehrahan H, Naghedi A, Farshadi N. Effect of vitamin D supplements on left ventricular ejection fraction in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rev Port Cardiol.* 2021; 40:447-55. doi: 10.1016/j.repece.2021.07.010



Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Artigo

Doença Renal Crónica e Vitamina D



Inês Cosme ^{a,*}, Ana Paula Barbosa ^a

^a Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte – EPE, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2023-05-01

Accepted/Aceite: 2023-07-31

Publicado / Published: 2023-09-18

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Doença Renal Crónica;
Hiperparatiroidismo Secundário;
Suplementação de Vitamina D.

Keywords:

Chronic Kidney Disease;
Secondary Hyperparathyroidism;
Vitamin D Supplementation.

R E S U M O

A concentração ideal de 25(OH)D e os seus limiares para deficiência ou insuficiência na doença renal crónica (DRC) não estão bem estabelecidos; no entanto, pode ser considerado o mesmo que na população sem DRC. Sugere-se que seja mais adequado definir os níveis de vitamina D dos pacientes com DRC como inadequados do que deficientes/insuficientes.

A prevalência de inadequação em vitamina D é mais comum em pacientes com DRC e a hidroxilação e ativação da vitamina D diminuem de acordo com a diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG). Em geral, em pacientes com DRC, a deficiência ou insuficiência de vitamina D deve ser corrigida com as estratégias terapêuticas utilizadas para a população em geral.

Existem algumas diretrizes que especificam o tratamento com vitamina D mais adequado de acordo com o estadio da DRC. Nestas diretrizes, nas fases 1-2, podem ser seguidas as indicações para a população em geral. Nos estadios 3-4, pode usar-se vitamina D2 ou D3 e, se também houver hiperparatiroidismo secundário, deve-se usar calcifediol de libertação prolongada. Nos estadios 4-5 com hiperparatiroidismo secundário grave e progressivo ou em casos de hiperparatiroidismo secundário associado a doença mineral e óssea, alguns autores recomendam o uso de calcitriol ou análogos da vitamina D.

Para pacientes não dialisados em estadio 5, o calcitriol ou os análogos da vitamina D são recomendados, mas alguns autores sugerem calcimiméticos isoladamente ou em terapia combinada.

Para pacientes dialisados estadio 5, a escolha terapêutica deve ser individualizada e decidida de acordo com a medicação concomitante do doente.

Nos casos de transplante renal (nos primeiros 12 meses), recomenda-se vitamina D ativa e/ou anti-reabsortivos, se a TFG for superior a 30 mL/min/1,73 m² com baixa densidade mineral óssea.

Os benefícios do tratamento com vitamina D devem ser ponderados tendo em conta os seus potenciais efeitos adversos.

Os níveis séricos de cálcio, fósforo, 25(OH)D, PTH e fosfatase alcalina devem ser sempre monitorizados no início e durante o tratamento.

Chronic Kidney Disease and Vitamin D

A B S T R A C T

The ideal concentration of 25(OH)D and its thresholds for deficiency or insufficiency in chronic kidney disease (CKD) are not well established; however, it can be considered the same as in the population without CKD. It is suggested that it is more accurate to define CKD patients' vitamin D levels as inadequate rather than deficient/insufficient.

The prevalence of vitamin D inadequacy is more common in CKD patients and the hydroxylation and activation of vitamin D decreases according to the decrease of glomerular filtration rate (GFR). In general, in CKD patients, vitamin D deficiency or insufficiency should be corrected using the therapeutic strategies used in the general population.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: inesmcosme@gmail.com (Inês Cosme)

Av. Prof. Egas Moniz, 1649-028 Lisboa, Portugal

There are some guidelines that specify the most adequate vitamin D treatment according to the CKD stage. In these guidelines, in stages 1-2, may be followed the indications for the general population. In stages 3-4, vitamin D2 or D3 can be used and if there is also secondary hyperparathyroidism, prolonged-release calcifediol should be used. In stages 4-5 with severe and progressive secondary hyperparathyroidism or in cases of secondary hyperparathyroidism associated with mineral and bone disease, some authors recommend that calcitriol or vitamin D analogues should be used.

For stage 5 non-dialyzed patients, calcitriol or vitamin D analogues are recommended, but some authors suggest calcimimetics alone or in combination therapy.

For stage 5 dialyzed patients, the therapeutic choice must be individualized and decided according to the patient's concomitant medication.

In cases of kidney transplantation (in the first 12 months), active vitamin D and/or anti-resorptive drugs are recommended, if GFR is superior to 30 mL/min/1.73 m² with low bone mineral density.

The vitamin D treatment benefits should be weighed together against its potential adverse effects.

Serum calcium, phosphorus, 25(OH)D, PTH and alkaline phosphatase should always be monitored in the beginning and during the treatment.

1. Doença Renal Crônica

A doença renal crônica (DRC) pode ser definida pela presença de uma alteração estrutural ou funcional dos rins com duração superior a 3 meses. O seu diagnóstico pode, então, ser estabelecido perante uma taxa de filtração glomerular (TFG) medida ou estimada inferior a 60 mL/min/1,73 m², em pelo menos duas ocasiões, independentemente da causa subjacente, ou pela presença de anomalias estruturais dos rins, que podem ser identificadas em exames de imagem ou em biópsia renal, ou por alterações do sedimento urinário ou aumento da excreção urinária de albumina, durante um período de, pelo menos, três meses.¹

A DRC é progressiva, resultando, em última instância, na necessidade de terapêutica de substituição renal, isto é, diálise ou transplante.

Recomenda-se que a DRC seja classificada de acordo com a sua causa, pela TFG medida ou estimada e pela presença de albuminúria. De acordo com os dois últimos parâmetros, pode classificar-se em 6 categorias (G1 a G5, sendo que G3 é dividido em 3a e 3b), sendo cada categoria subdividida em A1, A2 ou A3, consoante o valor de proteinúria/albuminúria em amostra de urina colhida de manhã.²

A descrição de cada categoria de acordo com a TFG e a classificação da albuminúria encontram-se nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 1. Classificação da DRC pela TFG (Adaptado de KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease¹)

Categorias de TFG	Descrição	Valor da TFG (mL/min/1.73 m ²)
G1	Normal ou alta	≥90
G2	Ligeiramente diminuída	60-89
G3a	Ligeira a moderadamente diminuída	45-59
G3b	Moderada a gravemente diminuída	30-44
G4	Gravemente diminuída	15-29
G5	Falência renal	<15

Tabela 2. Classificação da DRC pela albuminúria (Adaptado de KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease¹)

Categorias de albuminúria persistente	A1	A2	A3
	Normal a ligeiramente aumentada	Moderadamente aumentada	Gravemente aumentada
Valor (mg/g)	<30	30-300	>300

2. Inadequação em Vitamina D na Doença Renal Crônica

A prevalência da deficiência de 25(OH)D é superior nas pessoas com DRC comparativamente à população em geral. Sabe-se que cerca de 20% das pessoas no estadio 3 da DRC, têm uma concentração de 25(OH)D inferior a 15 ng/mL; enquanto que nos estadios 4 e 5, tal sucede em mais de 30% dos casos³. Numa análise do *National Health and Nutrition Examination Survey*, os doentes com TFG entre 15 e 29 mL/min/1,73 m² tinham concentrações de 25(OH)D mais baixas (em cerca de 4,7 ng/mL) do que os participantes com TFG >90 mL/min/1,73 m².⁴

Foram propostos vários mecanismos para tentar explicar a alta prevalência da deficiência de 25(OH)D na população com DRC, nomeadamente⁵:

- Possível redução da ingesta de alimentos ricos em 25 (OH) D, uma vez que com a progressão da DRC existe diminuição da ingesta de forma generalizada
- Diminuição da exposição solar, o que reduz a síntese endógena de vitamina D3 na pele
- Quando a etiologia da DRC é a progressão da diabetes *mellitus* ou as glomerulonefrites, existe, em alguns casos, proteinúria nefrótica que está associada à perda urinária da principal proteína transportadora de 25(OH)D

Além disso, nas pessoas com DRC existe heterogeneidade nos níveis de vitamina D, pois a relação entre o valor de 25(OH)D e de PTH é dependente do estadio de DRC, da capacidade renal para produzir 1,25(OH)₂D e do grau de resistência à PTH. A diversidade individual na apresentação clínica da doença óssea e mineral da DRC, também, influencia a resposta do metabolismo ósseo.⁶

É reconhecido, de modo geral, que a deficiência de 25(OH)D possa ser definida como a concentração com a qual é gerado um efeito fisiológico adverso. Já a insuficiência de vitamina D é considerada como a concentração sérica na qual há a ativação de sistemas contrarreguladores e/ou uma capacidade reduzida de alguns tecidos realizarem as suas funções. Por exemplo, é consensual que concentrações de 25(OH)D inferiores a 12 ng/mL estejam associadas a um risco acentuado de doença óssea e possivelmente, também, de outras doenças, como as cardiovasculares.^{4,5}

A concentração sérica ideal de 25(OH)D e os limiares definidores de deficiência ou de insuficiência, nesta população, não estão bem esclarecidos. Contudo, consideram-se que são semelhantes às da população em geral, isto é, sem DRC.⁵

Apesar disso, as designações de deficiência e de insuficiência de vitamina D podem ser mais complexas, dado que as concentrações circulantes dos biomarcadores relacionados com a vitamina D e o metabolismo ósseo e mineral variam de acordo com o es-

tadio de DRC. Tendo em conta estas particularidades, nesta população é considerado mais preciso denominarem-se os níveis de vitamina D de inadequados em vez de deficientes/insuficientes.⁷

3. Tratamento

À medida que a TFG diminui, a hidroxilação e a ativação da vitamina D vão também diminuindo, originando hiperparatiroidismo secundário e doença mineral e óssea da DRC. De modo geral, considera-se que as alterações laboratoriais se iniciam no estadio 3 da DRC, embora a sua ocorrência bem como o seu grau de alteração e de gravidade variem, individualmente, entre os doentes renais crónicos.² A exemplificar esta situação, salienta-se um estudo de 168 pessoas nos estadios 2 a 5 de DRC, em que se constatou que os níveis de 25(OH)D e de 1,25 (OH)2D se associavam inversa e significativamente com a TFGe. Foi demonstrado que a prevalência de insuficiência e de deficiência de vitamina D aumentava, respetivamente, de 62% e de 25% no estadio 2 para 88% e 56% no estadio 5.⁸

Os benefícios da terapêutica com vitamina D devem ser ponderados conjuntamente com os seus efeitos potencialmente adversos, nomeadamente: hipercalcémia, hiperfosfatémia, calcificação vascular, doença óssea adinâmica e progressão acelerada da DRC.

3.1. Alimentação

Existem poucas fontes na alimentação que contém quantidades significativas de vitamina D, sendo as principais os peixes gordos (salmão, sardinha, arenque e cavala), o fígado, os ovos, a manteiga e o leite.²

É proposto pelas recomendações da KHA-CARI² que a ingestão diária de vitamina D, em adultos com DRC numa fase precoce e sem exposição solar de pelo menos 1 a 2 horas por semana, seja feita, de acordo com a idade, da seguinte forma:

- 19–50 anos: 5 mg (200 UI)
- 51–70 anos: 10 mg (400 UI)
- >70 anos: 15 mg (600 UI)

3.2. Suplementos

Recomenda-se a prescrição de terapêutica com vitamina D nos doentes renais crónicos numa fase precoce com hiperparatiroidismo secundário, pois a reposição de vitamina D é eficaz na supressão de níveis elevados de PTH. No entanto, não há evidência suficiente que demonstre que esta intervenção melhore a ocorrência de dor óssea ou de fraturas, altere a necessidade de paratiroidectomia ou a progressão para a terapêutica de substituição renal ou, ainda, diminua a ocorrência de eventos cardiovasculares.²

De forma geral, embora não exista consenso, é aceite que valores de 25(OH)D inferiores a 15 ng/mL, nos doentes renais crónicos, devem ser tratados. Preconiza-se iniciar o tratamento com D2 (ergocalciferol) ou D3 (colecalfiferol) e, posteriormente, com o agravamento da doença, utilizar calcitriol com o objetivo de controlar o hiperparatiroidismo secundário.²

Existem várias diretrizes sobre o tratamento com vitamina D na DRC, de acordo com o estadio da DRC. Algumas diretrizes recomendam que, independentemente do estadio de DRC, quer a deficiência quer a insuficiência de vitamina D, sejam corrigidas como na população sem DRC.^{2,7}

Noutras diretrizes, apenas nos estadios 1 e 2 de DRC, é aconselhado utilizar as indicações para a população geral para tratar e para monitorizar os níveis de vitamina D.⁸

Nos estadios 3 e 4, é considerado, por alguns autores, que, se a 25(OH)D é inferior a 30ng/mL, deverá ser feita suplementação com vitamina D2 ou D3, usando dosagens de acordo com o valor basal de 25(OH)D.⁶ É sugerida, ainda, a continuidade de suplementação com vitamina D como terapêutica de manutenção, com monitorização laboratorial.⁶

Contrariamente à população em geral em que parece existir algum benefício da vitamina D3 relativamente à D2, nestes estadios não existe evidência suficiente para preferir uma delas.⁴

Nos estadios 3 a 4, se deficiência de vitamina D e hiperparatiroidismo secundário, o calcifediol de libertação prolongada deverá ser utilizado.⁸

Com base noutras recomendações, nas pessoas com DRC nos estadios 3a a 5 (não dialisadas), o valor ideal de PTH não é conhecido, mas é sugerido que, nos casos em que a PTH aumenta progressiva ou persistentemente acima do limite superior da normalidade, seja feita uma avaliação quanto à existência de deficiência de vitamina D, hiperfosfatémia, hipocalcémia ou ingestão aumentada de fosfato.⁹ Nestes casos, é sugerido que o calcitriol e os seus análogos sintéticos (paricalcitol e alfalcaldol) não sejam usados rotineiramente, devendo a sua utilização ser apenas reservada para os estadios 4 e 5 com hiperparatiroidismo secundário grave e progressivo, titulando o seu uso com base na resposta da PTH e evitando-se a hipercalcémia.⁹ Se estadios 4 a 5 da DRC com hiperparatiroidismo secundário grave e progressivo associado à existência de doença mineral e óssea, é sugerido que se utilize calcitriol ou os análogos de vitamina D.⁷

Nas pessoas com DRC estadio 5 (não dialisadas) com PTH aumentada e em perfil ascendente é recomendada a terapêutica com calcitriol ou com os análogos da vitamina D.^{6,8} Outros autores aconselham, o uso de calcimiméticos isolados ou associados a calcitriol ou análogos da vitamina D, com o objetivo de reduzir a PTH.⁹

Para as pessoas com DRC em estadio 5 (em programa de diálise), a escolha terapêutica deve ser individualizada, devendo ser decidida de acordo com a medicação concomitante do doente, bem como com base no valor da calcémia e da fosfatémia. A paratiroidectomia continua a ser uma opção válida de tratamento para redução da PTH, especialmente quando as restantes terapêuticas médicas não forem suficientes.⁹

No caso dos transplantados renais, nos 12 primeiros meses após o transplante, com uma TFGe superior a 30 mL/min/1,73 m² e baixa densidade mineral óssea, é sugerido o uso de vitamina D ativa e/ou fármacos anti-reabsortivos. A escolha da terapêutica deverá ter em conta a existência ou não da doença óssea associada à DRC. Não existem dados para orientar o tratamento nos primeiros 12 meses após o transplante renal.⁹

Os análogos da vitamina D ativa, também denominados ativadores do recetor da vitamina D, foram desenvolvidos no sentido de reduzir os níveis de PTH e parecem ter também uma ação protetora renal, nomeadamente sobre a albuminúria e a disfunção renal, com redução de eventos cardiovasculares. No entanto, há resultados controversos e alguns estudos mostraram elevação do FGF-23, o fator fosfatúrico, ativador do catabolismo da vitamina D e promotor da doença mineral óssea associada à DRC, obrigando necessariamente a precauções com a sua utilização.⁶

Em Portugal, existe disponível para uso, o colecalfiferol e o calcifediol (este sem a forma de libertação prolongada) como formas inativas de vitamina D; como formas ativas, existe o calcitriol e os seus análogos sintéticos (paricalcitol e alfalcaldol).¹⁰

De modo geral, é sugerido que nos medicados com vitamina D, qualquer que seja o estadio de DRC, a avaliação sérica da 25(OH)D, do cálcio, do fósforo, da PTH e da fosfatase alcalina

deve ser feita de modo regular.^{2,6} Mais especificamente, é proposta a seguinte monitorização: no estadio 3, é aconselhada a avaliação do cálcio e fósforo séricos a cada 6-12 meses e da PTH de acordo com a evolução da DRC e valor basal de PTH; no estadio 4, é preconizada a avaliação da calcémia e da fosfatémia a cada 3-6 meses e da PTH a cada 6-12 meses e no estadio 5, sugere-se que seja feita uma avaliação dos valores de cálcio e fósforo a cada 1-3 meses e da PTH a cada 3-6 meses.⁷

4. Conclusões

A inadequação em vitamina D é frequente na população com DRC e tem um mecanismo fisiopatológico complexo e multifatorial. Nos estádios 1 e 2 da doença, devem seguir-se as recomendações preconizadas para a população geral.

Nos estádios 3 a 4 pode utilizar-se colecalciferol, enquanto nos estádios 4 e 5 recomenda-se vitamina D ativa e/ou análogos de vitamina D, sempre caso a caso e com monitorização regular dos parâmetros do metabolismo fosfocálcico. Existem recomendações específicas para esta população, mas os efeitos da suplementação com vitamina D nomeadamente sobre a PTH e sobre a doença mineral óssea estão longe de estarem esclarecidos.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

IC: Escrita; APB: Escrita e revisão do artigo. Ambos os autores aprovaram a versão final do manuscrito.

IC: Writing; APB: Writing and reviewing. Both authors approved the final version of the manuscript.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio o bolsa ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

1. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2014;63:713-35. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.01.416.
2. Johnson DW, Atai E, Chan M, Phoon RK, Scott C, Toussaint ND, et al. KHA-CARI guideline: Early chronic kidney disease: detection, prevention and management. *Nephrology.* 2013;18:340-50. doi: 10.1111/nep.12052.
3. Chonchol M, Scragg R. 25-Hydroxyvitamin D, insulin resistance, and kidney function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Kidney Int.* 2007;71: 134-9. doi: 10.1038/sj.ki.5002002.
4. Melamed ML, Chonchol M, Gutiérrez OM, Kalantar-Zadeh K, Kendrick J, Norris K, et al. The Role of Vitamin D in CKD Stages 3 to 4: Report of a Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2018;72:834845. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.06.031.
5. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int.* 2007;71:31-8. doi: 10.1038/sj.ki.5002009.
6. Christodoulou M, Aspray TJ, Schoenmakers I. Vitamin D Supplementation for Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analyses of Trials Investigating the Response to Supplementation and an Overview of Guidelines. *Calcif Tissue Int.* 2021; 109:157-78. doi: 10.1007/s00223-021-00844-1.
7. Kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2017;7:1-59. doi: 10.1016/j.kisu.2017.10.001.
8. National Kidney Foundation. A clinical update on vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism: vitamin D testing and supplementation in CKD stages 3-4 part 2. [Acedido a 25 de fevereiro de 2023] Disponível em: https://www.kidney.org/sites/default/files/02-10-7106_VitD_Secondary_Hyperparathyroidism_Pt2.pdf
9. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int.* 2017 92(1):26-36. doi: 10.1016/j.kint.2017.04.006.
10. Prontuário terapêutico online. [Acedido a 25 de fevereiro de 2023] Disponível em: <https://app10.infarmed.pt/prontuario/index.php>.



Artigo

Diabetes Mellitus e Vitamina D



Paula Freitas ^{a,*}, Vanessa Guerreiro ^a

^a Serviço de Endocrinologia. Centro Hospitalar Universitário São João. Porto, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2023-05-01

Accepted/Aceite: 2023-07-31

Publicado / Published: 2023-09-18

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPEDM 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPEDM Journal 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Controlo Glicémico;
Deficiência de Vitaminas;
Diabetes Mellitus;
Vitamina D.

Keywords:

Avitaminosis;
Diabetes Mellitus;
Glycemic Control;
Vitamin D.

R E S U M O

Existe um interesse crescente na relação entre a vitamina D e várias condições metabólicas, não esqueléticas, como a diabetes *mellitus*, após a constatação da existência de recetores de vitamina D em vários tecidos envolvidos na homeostasia da glicose e que certos polimorfismos do recetor da vitamina D se associam a alterações da secreção e sensibilidade da insulina.

A contribuição da vitamina D na patogénese da diabetes *mellitus* tipo 1 e diabetes *mellitus* tipo 2 não foi inequivocamente comprovada através dos estudos realizados com suplementação desta vitamina, sendo necessários mais estudos para identificar quais os indivíduos que potencialmente beneficiariam desta suplementação e qual a modalidade da mesma. Parece consensual que os doentes com diabetes *mellitus* têm maior prevalência de défice de vitamina D, mas a relação causal dessa associação permanece por esclarecer.

Até que existam mais dados, os doentes com diabetes *mellitus* com fatores de risco para deficiência de vitamina D, com doenças ósseas metabólicas ou com défice de vitamina D devem ser tratados com vitamina D, seguindo as recomendações estabelecidas de suplementação de vitamina D para a população de risco em geral, mas sem visar a melhoria do controlo glicémico ou de prevenção das suas complicações metabólicas associadas, ainda que possa apresentar benefícios nesse sentido.

Vitamin D and Diabetes Mellitus

A B S T R A C T

There is a growing interest researching the relationship between vitamin D and various metabolic non-skeletal conditions, such as diabetes mellitus, following the discovery of the existence of vitamin D receptors in various tissues involved in glucose homeostasis, as well as certain polymorphisms of vitamin D receptor are associated with changes in insulin secretion and sensitivity.

The contribution of vitamin D in the pathogenesis of type 1 diabetes mellitus and type 2 diabetes mellitus has not been unequivocally proven through studies carried out with supplementation of this vitamin. There seems to be a consensus that patients with diabetes mellitus have a higher prevalence of vitamin D deficit, but the causal relationship of this association remains unclear.

Until more data are available, diabetes mellitus patients with risk factors for vitamin D deficiency, with metabolic bone diseases or with vitamin D deficiency should be treated with vitamin D, following established recommendations for vitamin D supplementation for general population risk, but without aiming at improving glycemic control or preventing its associated metabolic complications, although it may offer benefits in this regard.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: paula_freitas@sapo.pt (Paula Freitas)

Alameda Hernâni Monteiro; 4200-319 Porto, Portugal

Introdução

Nos últimos anos, vários estudos evidenciaram uma possível relação entre a vitamina D e várias condições metabólicas, não esqueléticas, como a diabetes *mellitus*.

Estudos pré-clínicos sobre a ação da vitamina D na secreção e ação da insulina, processos inflamatórios, e regulação imune, juntamente com a evidência crescente da hipovitaminose D mundialmente, estimulou a realização de múltiplos estudos epidemiológicos, observacionais, e de suplementação clínica sobre a potencial interação biológica entre a hipovitaminose D e a diabetes.¹

A hipótese de uma possível relação causa-efeito entre a hipovitaminose D e a diabetes *mellitus* foi suportada pela detecção de recetores de vitamina D nas células β pancreáticas,² assim como noutros tecidos envolvidos na homeostasia da glicose, com o músculo esquelético e o tecido adiposo.^{3,4} Polimorfismos específicos do recetor da vitamina D foram associados a alterações da secreção e sensibilidade de insulina,^{5,6} deste modo implicando a vitamina D na patogénese destes dois tipos de diabetes. Algumas décadas atrás, estudos ecológicos na diabetes e, principalmente, de prevalência de diabetes *mellitus* tipo 1 (DM1), assim como relatórios sobre a “Epidemia de hipovitaminose D no mundo”,⁷ criaram a hipótese de uma possível relação entre estas duas entidades fisiopatológicas. Desde então, evidência de vários estudos epidemiológicos e observacionais apontaram para uma potencial interação biológica entre a hipovitaminose D e a patogénese, prevenção, controlo glicémico, e complicações micro e macrovasculares, tanto na diabetes *mellitus* tipo 1 como na diabetes *mellitus* tipo 2. Contudo, os Estudos epidemiológicos e observacionais não provam causalidade.¹

Também foram realizados ensaios clínicos randomizados para estabelecer ou refutar os efeitos benéficos da suplementação com vitamina D na prevenção e no curso clínico da diabetes.

Diabetes Mellitus Tipo 1

A maioria dos estudos concorda com os potenciais efeitos benéficos da vitamina D nesta população específica, mas existe elevada variedade e complexidade destes efeitos benéficos, dependendo do *background* genético, do estágio da doença, e do regime de suplementação.¹

Predisposição e Patogénese da DM1

Como a predisposição genética da diabetes *mellitus* tipo 1 é um processo altamente complexo, é mais plausível que um *cluster* de haplótipos contribua para a suscetibilidade à doença do que um polimorfismo genético isolado do gene do recetor da vitamina D. Um efeito protetor potencial da vitamina D contra o desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 1 pode estar relacionado com as suas diversas propriedades imunomoduladoras.⁸ Estas propriedades parecem contribuir para a supressão da inflamação crónica (insulinite) nos ilhéus de Langerhans envolvidos na modificação das células CD8+ e CD4+ T, linfócitos B, e infiltração de macrófagos.⁹ Contudo, estes resultados ainda não foram totalmente confirmados em estudos humanos.

Dado que a maioria do conhecimento atual provém de estudos observacionais com um desenho transversal, são necessários estudos de intervenção com suplementação de vitamina D, randomizados de *cohort* com esquemas adequados, múltiplas doses e de longa duração para determinar definitivamente o papel da suplementação com vitamina D na prevenção da diabetes *mellitus* tipo 1.¹

Controlo Glicémico

A hipovitaminose D é mais prevalente em doentes com diabetes *mellitus* tipo 1 com pior controlo glicémico, enquanto que aqueles com melhor controlo glicémico têm sido consistentemente associados a concentrações mais elevadas de 25(OH)D.^{10,11} Estas observações foram comprovadas em estudos de intervenção com suplementação com vitamina D em que se verificou que esta melhora a HbA1c nos doentes com diabetes *mellitus* tipo 1, no entanto, a maioria dos doentes apresentavam défice de vitamina D no início do estudo.^{12,13} Contudo, a maioria dos estudos efetuados mostra, na melhor das hipóteses, efeitos moderados, e o uso de análogos de vitamina D em subgrupos específicos (como por exemplo, doentes com LADA (*latent autoimmune diabetes in adults*)) parece ser mais promissor.¹⁴ Baseado no acima exposto, o rastreio da deficiência de vitamina D, especialmente nos casos de pior controlo glicémico, foi sugerido nos doentes com diabetes *mellitus*, enquanto que os estudos de suplementação devem visar subgrupos específicos de doentes que provavelmente beneficiarão mais com intervenções similares.¹

Diabetes Mellitus Tipo 2

Nas últimas décadas, tem vindo a ser sugerido um papel potencial da hipovitaminose D na patogénese da pré-diabetes e diabetes *mellitus* tipo 2, com base em evidências de estudos em animais e humanos.¹

Dados epidemiológicos associaram a incidência de diabetes com latitudes mais elevadas e com uma exposição solar mínima ou reduzida, o que originou a hipótese de prevenção da diabetes *mellitus* tipo 2 com a suplementação com vitamina D.¹ Também, num estudo de longo termo, verificou-se que a manutenção de concentrações de vitamina D ótimas desde o início da vida se associava a uma futura redução no risco de desenvolver diabetes *mellitus* tipo 2,¹⁵ sugerindo que esta seria uma estratégia de baixo custo eficaz para reduzir o risco de diabetes em adultos e em idosos suscetíveis. No entanto, os ensaios clínicos de intervenção falharam na confirmação de uma relação causa-efeito e não demonstraram qualquer efeito da suplementação da vitamina D nos marcadores glicémicos^{1,16,17} ou na incidência da diabetes *mellitus* tipo 2^{1,18} em populações não diabéticas. Uma revisão sistemática de meta-análises de estudos de suplementação randomizados e controlados falhou na demonstração de um efeito benéfico da suplementação com vitamina D no risco de desenvolver diabetes *mellitus* tipo 2.

Também neste aspeto a evidência é controversa e pode ser eventualmente devido à falta de dados dos níveis séricos de 25(OH)D após suplementação. Como a vitamina D deve ser considerada mais como uma hormona ou nutriente do que um fármaco, é necessário atingir níveis ótimos, com um limiar da 25(OH)D que se associe a efeitos benéficos nos níveis de glicemia.¹⁹ O estudo *D2d*, que foi um ensaio clínico multicêntrico de larga escala com mais de 2400 indivíduos com alto risco de desenvolver diabetes *mellitus* tipo 2 e não selecionados para insuficiência de vitamina D com suplementação com 4000 IU por dia de vitamina D3, não mostrou uma redução significativa do risco de diabetes comparativamente como o placebo.²⁰

Controlo Glicémico

Estudos observacionais mostraram uma associação inversa entre a HbA1c e a vitamina D na diabetes *mellitus* tipo 2,^{21,22} o que

levou à hipótese de que os níveis de vitamina D podem desempenhar algum papel no controlo glicémico destes doentes.

No entanto, estudos de intervenção mostraram resultados inconsistentes, devido à heterogeneidade, sobretudo na dose e duração da suplementação com vitamina D, bem como devido à utilização de diferentes definições para o défice de vitamina D.¹

Para clarificar esta controvérsia, ensaios randomizados, duplamente cegos, controlados com placebo e meta-análises demonstraram um efeito benéfico da suplementação com vitamina D em doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 com défice grave de vitamina D²³⁻²⁵ e com mau controlo glicémico.^{26,27} Uma meta-análise mostrou que a suplementação com vitamina D estava associada a redução de HbA1c mas sem influência nos níveis de glicose em jejum. Contudo, no subgrupo de doentes com défice inicial de vitamina D, a suplementação com vitamina D estava associada a redução da HbA1c e glicose plasmática em jejum.²⁸

Portanto, as evidências atuais não apoiam a suplementação com vitamina D com vista de melhoraria do controle glicémico em indivíduos com diabetes *mellitus* tipo 2, indo ao encontro do que é recomendado nas recomendações da ADA, que desaconselham a suplementação com vitamina D com esse único intuito.²⁹

Complicações da Diabetes Mellitus

Foi colocada a hipótese de uma potencial associação entre a hipovitaminose D e as complicações micro e macrovasculares a longo prazo da diabetes *mellitus*, baseada nas ações estabelecidas da vitamina D (antiproliferativas, imunomoduladoras, angiogénicas, inibidoras do sistema renina-angiotensina-aldosterona e expressão de fatores neurotróficos), que provavelmente interagem com a patogénese de todas as complicações crónicas da diabetes *mellitus*.³⁰

Complicações Microvasculares

Retinopatia Diabética

Duas meta-análises de estudos observacionais indicaram que a hipovitaminose D em doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 estava associada a um risco significativamente aumentado de retinopatia diabética.^{31,32}

Baseado nos resultados existentes de estudos transversais, a hipovitaminose D pode ser considerada um fator de risco para o desenvolvimento e gravidade da retinopatia diabética em doentes com diabetes *mellitus* tipo 1 e tipo 2.¹ No entanto, as evidências em relação à diabetes *mellitus* tipo 1 parecem ser mais consistentes,^{33,34} tendo-se demonstrado que a prevalência de retinopatia diabética foi significativamente maior em doentes com diabetes *mellitus* tipo 1 e défice de vitamina D (25 (OH)D < 20 ng/mL), independentemente da duração da diabetes.³³ No entanto, são necessários estudos prospetivos e randomizados para avaliar o papel da suplementação com vitamina D na prevenção da retinopatia diabética. São necessárias também mais estudos genéticos acerca dos polimorfismos relacionados com a vitamina D, de modo a fornecer uma ferramenta de triagem útil na identificação de quais os indivíduos suscetíveis à retinopatia diabética e quais os candidatos que mais beneficiariam da suplementação com vitamina D.³⁵

Nefropatia Diabética

Independentemente do seu estado basal, a vitamina D demonstrou reduzir o *stress* oxidativo³⁶ e a inflamação,³⁷ mantendo a

morfologia dos podócitos, prevenindo transformação epitélio-mesenquial,³⁸ e suprimir a transcrição do gene da renina,³⁹ reduzindo potencialmente o risco de desenvolvimento de nefropatia diabética. O agrupamento familiar no risco para o desenvolvimento de nefropatia diabética tem um componente poligénico e entre os vários genes candidatos encontram-se os polimorfismos do gene do recetor da vitamina D, ainda que os resultados sejam, para já, contraditórios,⁴⁰ destacando a necessidade de mais estudos.

Foi demonstrado um risco aumentado de microalbuminúria na presença de hipovitaminose D entre doentes com diabetes *mellitus* tipo 1⁴¹ e em doentes com diabetes *mellitus* tipo 2.⁴² Para além disso, os análogos da vitamina D demonstraram melhorar a proteinúria.⁴³

No entanto, pode-se argumentar que, uma vez que (na maioria dos estudos) os doentes já estavam sob fármacos bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona, a redução da microalbuminúria pode não ter sido resultado da suplementação com vitamina D, não se podendo deduzir uma relação causal. Devem ser feitos estudos adicionais para avaliar o papel do uso de suplementação com vitamina D na prevenção e redução da microalbuminúria em doentes com diabetes *mellitus*. Para já, a suplementação com vitamina D para a prevenção de nefropatia diabética não pode ser recomendada.¹

Neuropatia Diabética

Estudos observacionais em doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 sugerem que a hipovitaminose D está associada a uma maior incidência e gravidade dos sintomas de neuropatia periférica diabética e também a uma maior incidência de úlceras nos pés.^{1,44} Uma revisão sistemática e uma meta-análise sugerem que a hipovitaminose D está associada a um aumento de risco de desenvolver neuropatia diabética em doentes com diabetes *mellitus* tipo 2.⁴⁵ No entanto, a questão clínica acerca do papel da otimização dos níveis de vitamina D para reduzir o risco de desenvolver neuropatia diabética continua por ser elucidado, uma vez que ainda faltam evidências a suportar tal efeito.¹ Por outro lado, um estudo observacional mostrou uma associação em forma de U entre os níveis de vitamina D e neuropatia periférica diabética.⁴⁶ São necessários estudos randomizados aleatorizados em doentes com diabetes *mellitus* tipo 1 e diabetes *mellitus* tipo 2 para que sejam feitas recomendações concretas acerca do papel da suplementação com vitamina D nesta complicação da diabetes *mellitus*.¹

Complicações Macrovasculares

Em estudos epidemiológicos, tem-se demonstrado uma associação inversa entre o *status* de vitamina D e a prevalência de enfarte agudo do miocárdio,⁴⁷ o seu prognóstico,⁴⁸ o risco de acidente vascular cerebral⁴⁹ e o risco de hospitalização por insuficiência cardíaca.⁵⁰ Foram propostos diferentes mecanismos patogénicos para essa associação, incluindo os efeitos da vitamina D na função endotelial, na inflamação crónica, na regulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e de homeostase do cálcio.⁵¹

Poucos estudos avaliaram o papel dos níveis de 25(OH)D sérica na previsão de eventos de doença cardiovascular ou no possível papel protetor da suplementação com esta vitamina em doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 mas alguns estudos observacionais em doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 mostraram uma associação inversa entre as concentrações desta vitamina e os eventos cardiovasculares.⁵²⁻⁵⁴ No entanto, os estudos prospetivos não conseguiram demonstrar qualquer benefício da suplementação com

vitamina D na redução da incidência de eventos cardiovasculares e nas complicações macrovasculares da diabetes *mellitus*.^{55,56} Dada a grande heterogeneidade dos resultados e o número relativamente pequeno de estudos, ainda não existem dados suficientes para apoiar a suplementação com esta vitamina neste contexto. No entanto, parece evidente que existem subgrupos de doentes com diabetes mellitus que mais beneficiarão desta suplementação, sendo necessários mais estudos para avaliar quais serão esses subgrupos.¹

Em relação à diabetes *mellitus* tipo 1, a maioria dos estudos mostra evidências de uma associação entre as concentrações de 25(OH)D e a função endotelial,⁵⁷ a calcificação coronária⁵⁸ e a rigidez vascular.⁵⁹ No entanto, a suplementação apresentou benefício nos eventos macrovasculares,⁶⁰ embora os resultados disponíveis sejam escassos e, portanto, inconclusivos.¹

Conclusão

A contribuição da vitamina D na patogênese da diabetes *mellitus* tipo 1 e diabetes *mellitus* tipo 2 tem sido extensivamente investigada, no entanto, não foi inequivocamente comprovada através dos estudos realizados com suplementação desta vitamina. São, portanto, necessários mais estudos para identificar quais os indivíduos que potencialmente beneficiariam desta suplementação e ajudar no estabelecimento de quais as doses mais apropriadas e duração desse tratamento.

Parece claro que os doentes com diabetes mellitus têm maior prevalência de déficit de vitamina D, mas o fator etiológico dessa associação permanece por esclarecer. Até que tais resultados estejam disponíveis, doentes com diabetes *mellitus* com fatores de risco para deficiência de vitamina D ou doentes com doença óssea metabólica ou com déficit de vitamina D devem ser tratados com vitamina D, de acordo com as recomendações internacionais de suplementação de vitamina D em populações de risco, mas não com o intuito de melhoria do controlo glicémico ou de prevenção das suas complicações metabólicas associadas, ainda que possa apresentar benefícios nesse sentido.

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição:

Os autores contribuíram igualmente para o artigo e aprovaram a versão final do manuscrito. Contributed equally to the article. Both authors approved the final version of the manuscript.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio o bolsa ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

1. Grammatiki M, Karras S, Kotsa K. The role of vitamin D in the pathogenesis and treatment of diabetes mellitus: a narrative review. *Hormones*. 2019;18:37-48.
2. Chuang JC, Cha JY, Garmey JC, Mirmira RG, Repa JJ. Research resource: nuclear hormone receptor expression in the endocrine pancreas. *Mol Endocrinol*. 2008;22:2353-63.
3. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW, Grant WB, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality—a review of recent evidence. *Autoimmun Rev*. 2013;12:976-89.
4. Fan Y, Futawaka K, Koyama R, Fukuda Y, Hayashi M, Imamoto M, et al. Vitamin D3/VDR resists diet-induced obesity by modulating UCP3 expression in muscles. *J Biomed Sci*. 2016;23:56.
5. Zostautiene I, Jorde R, Schirmer H, Mathiesen EB, Njolstad I, Lochen ML, et al. Genetic Variations in the Vitamin D Receptor Predict Type 2 Diabetes and Myocardial Infarction in a Community-Based Population: The Tromso Study. *PLoS One*. 2015; 10:e0145359.
6. Li L, Wu B, Liu JY, Yang LB. Vitamin D receptor gene polymorphisms and type 2 diabetes: a meta-analysis. *Arch Med Res*. 2013; 44:235-41.
7. Chagas CE, Borges MC, Martini LA, Rogero MM. Focus on vitamin D, inflammation and type 2 diabetes. *Nutrients*. 2012;4:52-67.
8. Grammatiki M, Rapti E, Karras S, Ajjan RA, Kotsa K. Vitamin D and diabetes mellitus: Causal or casual association? *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18:227-41.
9. Bailey R, Cooper JD, Zeitels L, Smyth DJ, Yang JH, Walker NM, et al. Association of the vitamin D metabolism gene CYP27B1 with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2007; 56:2616-21.
10. Lamichhane AP, Crandell JL, Jaacks LM, Couch SC, Lawrence JM, Mayer-Davis EJ. Longitudinal associations of nutritional factors with glycated hemoglobin in youth with type 1 diabetes: the SEARCH Nutrition Ancillary Study. *Am J Clin Nutr*. 2015; 101(1):1278-85.
11. Savastio S, Cadario F, Genoni G, Bellomo G, Bagnati M, Secco G, et al. Vitamin D Deficiency and Glycemic Status in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *PLoS One*. 2016; 11:e0162554.
12. Aljabri KS, Bokhari SA, Khan MJ. Glycemic changes after vitamin D supplementation in patients with type 1 diabetes mellitus and vitamin D deficiency. *Ann Saudi Med*. 2010; 30:454-8.
13. Hafez M, Hassan M, Musa N, Abdel Atty S, Azim SA. Vitamin D status in Egyptian children with type 1 diabetes and the role of vitamin D replacement in glycemic control. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017;30:389-94.
14. Li X, Liao L, Yan X, Huang G, Lin J, Lei M, et al. Protective effects of 1-alpha-hydroxyvitamin D3 on residual beta-cell function in patients with adult-onset latent autoimmune diabetes (LADA). *Diabetes Metab Res Rev*. 2009;25:411-6.
15. Wu F, Juonala M, Pitkanen N, Jula A, Lehtimäki T, Sabin MA, et al. Both youth and long-term vitamin D status is associated with risk of type 2 diabetes mellitus in adulthood: a cohort study. *Ann Med*. 2018;50:74-82.
16. Avenell A, Cook JA, MacLennan GS, McPherson GC, group Rt. Vitamin D supplementation and type 2 diabetes: a substudy of a randomised placebo-controlled trial in older people (RECORD trial, ISRCTN 51647438). *Age Ageing*. 2009;38:606-9.
17. Rejnmark L, Bislev LS, Cashman KD, Eiriksdottir G, Gaksch M, Grubler M, et al. Non-skeletal health effects of vitamin D supplementation: A systematic review on findings from meta-analyses summarizing trial data. *PLoS One*. 2017; 12:e0180512.
18. Autier P, Mullie P, Macacu A, Dragomir M, Boniol M, Coppens K, et al. Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:986-1004.
19. Sorkin JD, Vasaitis TS, Streeten E, Ryan AS, Goldberg AP. Evidence for threshold effects of 25-hydroxyvitamin D on glucose tolerance and insulin resistance in black and white obese postmenopausal women. *J Nutr*. 2014;144:734-42.
20. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, Ware JH, Knowler WC, Aroda VR, et al. Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381:520-30.
21. Olt S: Relationship between vitamin D and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:19180-3.
22. Kostoglou-Athanassiou I, Athanassiou P, Gkountouvas A, Kaldrymides P. Vitamin D and glycemic control in diabetes mellitus type 2. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2013;4:122-8.
23. George PS, Pearson ER, Witham MD: Effect of vitamin D supplementation on glycaemic control and insulin resistance: a systematic review and

- meta-analysis. *Diabet Med.* 2012; 29:e142-50.
24. Gulseth HL, Wium C, Angel K, Eriksen EF, Birkeland KI. Effects of Vitamin D Supplementation on Insulin Sensitivity and Insulin Secretion in Subjects With Type 2 Diabetes and Vitamin D Deficiency: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2017; 4:872-8.
 25. Krul-Poel YH, Westra S, ten Boekel E, ter Wee MM, van Schoor NM, van Wijland H, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes (SUNNY Trial): A Randomized Placebo-Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2015;38:1420-6.
 26. Santos RKF, Brandao-Lima PN, Tete R, Freire ARS, Pires LV. Vitamin D ratio and glycaemic control in individuals with type 2 diabetes mellitus: A systematic review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2018;34.
 27. Krul-Poel YH, Ter Wee MM, Lips P, Simsek S. Management of endocrine diseaseE: The effect of vitamin D supplementation on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2017; 176:R1-R14.
 28. Wu C, Qiu S, Zhu X, Li L. Vitamin D supplementation and glycaemic control in type 2 diabetes patients: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* 2017;73:67-76.
 29. American Diabetes Association Professional Practice C, American Diabetes Association Professional Practice C, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, et al. 5. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022;45:S60-S82.
 30. Alam U, Arul-Deva V, Javed S, Malik RA. Vitamin D and Diabetic Complications: True or False Prophet? *Diabetes Ther.* 2016;7:11-26.
 31. Luo BA, Gao F, Qin LL. The Association between Vitamin D Deficiency and Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients.* 2017;9.
 32. Zhang J, Upala S, Sanguankeo A. Relationship between vitamin D deficiency and diabetic retinopathy: a meta-analysis. *Can J Ophthalmol.* 2017;52:S39-S44.
 33. Shimo N, Yasuda T, Kaneto H, Katakami N, Kuroda A, Sakamoto F, et al. Vitamin D deficiency is significantly associated with retinopathy in young Japanese type 1 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;106:e41-43.
 34. Kaur H, Donaghue KC, Chan AK, Benitez-Aguirre P, Hing S, Lloyd M, et al. Vitamin D deficiency is associated with retinopathy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34:1400-2.
 35. Castillo-Oti JM, Galvan-Manso AI, Callejas-Herrera MR, Varagonzalez LA, Salas-Herrera F, Munoz-Cacho P. Vitamin D Deficiency Is Significantly Associated with Retinopathy in Type 2 Diabetes Mellitus: A Case-Control Study. *Nutrients.* 2021;14.
 36. Deng X, Cheng J, Shen M. Vitamin D improves diabetic nephropathy in rats by inhibiting renin and relieving oxidative stress. *J Endocrinol Invest.* 2016;39:657-66.
 37. Izquierdo MJ, Cavia M, Muniz P, de Francisco AL, Arias M, Santos J, et al. Paricalcitol reduces oxidative stress and inflammation in hemodialysis patients. *BMC Nephrol.* 2012; 13:159.
 38. Li YC. Podocytes as target of vitamin D. *Curr Diabetes Rev.* 2011;7:35-40.
 39. Yuan W, Pan W, Kong J, Zheng W, Szeto FL, Wong KE, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter. *J Biol Chem.* 2007; 282:29821-30.
 40. Yin F, Liu J, Fan MX, Zhou XL, Zhang XL. Association between the vitamin D receptor gene polymorphisms and diabetic nephropathy risk: A meta-analysis. *Nephrology.* 2018; 23:107-16.
 41. de Boer IH, Sachs MC, Cleary PA, Hoofnagle AN, Lachin JM, Molitch ME, et al. Circulating vitamin D metabolites and kidney disease in type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:4780-8.
 42. Ucak S, Sevim E, Ersoy D, Sivritepe R, Basat O, Atay S. Evaluation of the relationship between microalbuminuria and 25-(OH) vitamin D levels in patients with type 2 diabetes mellitus. *Aging Male.* 2019;22:116-20.
 43. Agarwal R, Acharya M, Tian J, Hippensteel RL, Melnick JZ, Qiu P, et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005;68:2823-8.
 44. Putz Z, Martos T, Nemeth N, Korei AE, Vagi OE, Kempler MS, et al. Is there an association between diabetic neuropathy and low vitamin D levels? *Curr Diab Rep.* 2014;14:537.
 45. Lv WS, Zhao WJ, Gong SL, Fang DD, Wang B, Fu ZJ, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest.* 2015;38:513-8.
 46. Esteghamati A, Fotouhi A, Faghihi-Kashani S, Hafezi-Nejad N, Heidari B, Sheikhabaei S, et al. Non-linear contribution of serum vitamin D to symptomatic diabetic neuropathy: A case-control study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;111:44-50.
 47. Lee JH, Gadi R, Spertus JA, Tang F, O'Keefe JH. Prevalence of vitamin D deficiency in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2011;107:1636-8.
 48. Ng LL, Sandhu JK, Squire IB, Davies JE, Jones DJ. Vitamin D and prognosis in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2013;168:2341-6.
 49. Sun Q, Pan A, Hu FB, Manson JE, Rexrode KM. 25-Hydroxyvitamin D levels and the risk of stroke: a prospective study and meta-analysis. *Stroke* 2012, 43(6):1470-1477.
 50. Costanzo S, De Curtis A, Di Castelnuovo A, Persichillo M, Bonaccio M, Pounis G, et al. Serum vitamin D deficiency and risk of hospitalization for heart failure: Prospective results from the Moli-sani study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018;28:298-307.
 51. Ford JA, MacLennan GS, Avenell A, Bolland M, Grey A, Witham M, et al. Cardiovascular disease and vitamin D supplementation: trial analysis, systematic review, and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2014;100:746-55.
 52. Kendrick J, Targher G, Smits G, Chonchol M. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis* 2009, 205(1):255-260.
 53. Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Arch Intern Med.* 2008;168:1174-80.
 54. Heidari B, Nargesi AA, Hafezi-Nejad N, Sheikhabaei S, Pajouhi A, Nakhjavani M, et al. Assessment of serum 25-hydroxy vitamin D improves coronary heart disease risk stratification in patients with type 2 diabetes. *Am Heart J.* 2015;170:573-579 e575.
 55. Hsia J, Heiss G, Ren H, Allison M, Dolan NC, Greenland P, et al. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation.* 2007;115:846-54.
 56. Avenell A, MacLennan GS, Jenkinson DJ, McPherson GC, McDonald AM, Pant PR, et al. Long-term follow-up for mortality and cancer in a randomized placebo-controlled trial of vitamin D(3) and/or calcium (RECORD trial). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:614-22.
 57. Sugden JA, Davies JI, Witham MD, Morris AD, Struthers AD. Vitamin D improves endothelial function in patients with Type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. *Diabet Med.* 2008;25:320-5.
 58. Joergensen C, Reinhard H, Schmedes A, Hansen PR, Wiinberg N, Petersen CL, et al. Vitamin D levels and asymptomatic coronary artery disease in type 2 diabetic patients with elevated urinary albumin excretion rate. *Diabetes Care.* 2012, 35:168-72.
 59. Lieberman R, Wadwa RP, Nguyen N, Bishop FK, Reinick C, Snell-Bergeon JK, et al. The association between vitamin D and vascular stiffness in adolescents with and without type 1 diabetes. *PLoS One* 2013; 8:e77272.
 60. Engelen L, Schalkwijk CG, Eussen SJ, Scheijen JL, Soedamah-Muthu SS, Chaturvedi N, et al. Low 25-hydroxyvitamin D2 and 25-hydroxyvitamin D3 levels are independently associated with macroalbuminuria, but not with retinopathy and macrovascular disease in type 1 diabetes: the EURODIAB prospective complications study. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14:67.



Instruções aos Autores

Língua

O título, resumo e palavras-chave, se aplicável, devem ser apresentados em inglês e português.

Os manuscritos submetidos à Revista devem ser claramente escritos em português (de Portugal) e / ou inglês de nível razoável.

Copyright

Todos os artigos nesta revista são de Acesso Aberto e atendem aos requisitos das agências de financiamento ou instituições académicas. Relativamente à utilização por terceiros a Rev Port Endocrinol Diabetes Metab rege-se pelos termos da licença Creative Commons 'Atribuição – Uso Não-Comercial – Proibição de Realização de Obras Derivadas (by-nc-nd)'.

É da responsabilidade do autor obter permissão para reproduzir ilustrações, tabelas, etc. de outras publicações.

Após a aceitação de um artigo, os autores serão convidados a preencher um "Publishing Agreement". Será enviado um *e-mail* ao autor correspondente, confirmando a recepção do manuscrito juntamente com um formulário de *Publishing Agreement* ou um *link* para a versão *online* desse contrato.

Auto-Arquivo

Os autores ficam autorizados a disponibilizar os seus artigos em repositórios das suas instituições de origem, desde que mencionem sempre onde foram publicados e de acordo com a licença Creative Commons.

Taxa de Processamento do Artigo

Não há taxa de processamento de artigo.

Conduta Ética e Direitos Humanos e Animais

Os autores devem assegurar que o estudo que submetem para publicação está em conformidade com os princípios éticos e legais, quer no decurso da investigação quer na publicação, nomeadamente com as recomendações da Declaração de Helsínquia revistas em 2013 da Associação Médica Mundial (<http://www.wma.net/en/20activities/10ethics/10helsinki>), do ICMJE (<http://www.icmje.org>) e do Committee on Publication Ethics (COPE) (<http://publicationethics.org/resources/guidelines>). Nos casos adequados, os autores devem demonstrar que a investigação foi aprovada pela comissão de ética das instituições envolvidas e que as recomendações foram seguidas. Esta informação deve constar no texto do artigo. Qualquer suspeita de má conduta será investigada e denunciada. Não se devem apresentar imagens, nomes, números de processos clínicos que permitam a identificação das pessoas em estudo. Os estudos que envolvam experiências em animais devem ser conduzidos em conformidade com as *guidelines* definidas no "Guide for the care and use of laboratory animals" dos National Institutes of Health. Todos os estudos em animais deverão igualmente obedecer às *guidelines* ARRIVE (*Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments*). Os autores deverão ainda consultar a legislação vigente a nível

nacional que regula este tipo de estudos (Decreto Lei nº 113/2013 de 7/08/2013). Deve ser claramente explicitado no manuscrito que as *guidelines* acima referidas foram seguidas.

Privacidade e Consentimento Informado

Estudos em doentes ou voluntários requerem aprovação da comissão de ética e consentimento informado, o que deve ser documentado no artigo.

Os autores são responsáveis por obter o consentimento informado relativamente a cada indivíduo presente em fotografias, vídeos, descrições detalhadas, mesmo após tentativa de ocultar a respectiva identidade. Nomes, iniciais ou outras formas de identificação devem ser removidos das fotografias ou outras imagens. Devem ser omitidos dados pessoais, como profissão ou residência, excepto quando sejam epidemiologicamente relevantes para o trabalho. Os autores devem assegurar que não apresentam dados que permitam identificação inequívoca ou, caso isso não seja possível, devem obter o consentimento informado dos intervenientes (ou, quando aplicável, o parente mais próximo).

Permissões

Todo material previamente publicado e protegido por direitos autorais, incluindo ilustrações, figuras e tabelas, deve ser acompanhado de permissão escrita para reprodução dos detentores dos direitos autorais.

Conflito de Interesse e Fontes de Financiamento

Devem ser referidas todas as fontes de financiamento ao estudo descrito e a sua influência na concepção do manuscrito ou na decisão de submissão para publicação. O rigor e a exactidão dos conteúdos, assim como as opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos autores.

Os autores são obrigados a divulgar todas as relações financeiras e pessoais que possam enviesar o trabalho. Para prevenir ambiguidade, os autores têm que explicitamente mencionar se existe ou não conflitos de interesse. Todos os autores devem completar e submeter o modelo de Declaração de Conflitos de Interesse (ICMJE *Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest*), disponível em: <http://www.icmje.org/conflictsof-interest>. Essa informação será mantida confidencial durante a revisão do manuscrito pelos revisores e não influenciará a decisão editorial, mas será publicada se o artigo for aceite. Se não existirem conflitos, os autores devem mencionar esse facto

Resultados de Ensaios Clínicos

A Rev Port Endocrinol Diabetes Metab apoia iniciativas que contribuam para uma melhor divulgação de resultados ensaios clínicos. Estas incluem o registo prospectivo de ensaios clínicos em bases de dados públicas adequadas. De acordo com as recomendações do ICMJE, a Rev Port Endocrinol Diabetes Metab exige o registo de todos os ensaios clínicos cujos dados sejam incluídos em trabalhos submetidos para publicação nesta revista.

O ICMJE adopta a definição da Organização Mundial de Saúde de ensaio clínico, que é “qualquer estudo de investigação que prospectivamente atribua a participantes humanos, individualmente ou em grupo, uma ou mais intervenções relacionadas com a saúde, com o objectivo de avaliar os seus resultados relacionados com a saúde”. Esta definição inclui ensaios das fases I a IV. O ICMJE define intervenções relacionadas com a saúde como “qualquer intervenção usada para modificar um resultado biomédico ou relacionado com a saúde” e resultados relacionados com a saúde como “qualquer medida biomédica ou relacionada com a saúde obtida em doentes ou participantes”.

Registo de Ensaio Clínico

O registo numa base de dados pública de ensaios clínicos é condição necessária para a publicação de dados de ensaios clínicos na Rev Port Endocrinol Diabetes Metab, de acordo com as recomendações do International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE, <http://www.icmje.org>). Os ensaios devem ser registados anteriormente ou no início do período de recrutamento de doentes. Um ensaio clínico é definido como qualquer estudo de investigação que prospectivamente atribua a participantes humanos, individualmente ou em grupo, uma ou mais intervenções relacionadas com a saúde, com o objectivo de avaliar os seus resultados relacionados com a saúde. As intervenções relacionadas com a saúde incluem qualquer intervenção usada para modificar um resultado biomédico ou relacionado com a saúde (por exemplo, fármacos, procedimentos cirúrgicos, dispositivos médicos, tratamentos comportamentais, intervenções nutricionais e alterações do processo de prestação de cuidados). Os resultados relacionados com a saúde incluem qualquer medida biomédica ou relacionada com a saúde obtida em doentes ou participantes, incluindo medidas farmacocinéticas e eventos adversos. Os estudos puramente observacionais (aqueles em que a atribuição de uma intervenção médica não é do critério do investigador) não exigem registo.

O número de registo do ensaio clínico (TRN) bem como a data desse registo devem ser referidos no final do resumo do artigo.

Disponibilização dos Dados

A Rev Port Endocrinol Diabetes Metab sugere fortemente que todos os conjuntos de dados nos quais se baseiam as conclusões de um artigo sejam disponibilizados para os leitores. Sugere-se assim aos autores que assegurem que os seus dados ficam disponíveis em repositórios públicos (sempre que estes estejam disponíveis e sejam adequados), que sejam apresentados no manuscrito principal ou em arquivos adicionais, sempre que possível em formato tratável (por exemplo, em folha de cálculo e não em pdf).

A Rev Port Endocrinol Diabetes Metab exige uma declaração de disponibilização dos dados, presente no final de cada manuscrito. Para ensaios de fármacos ou dispositivos médicos, a declaração deve referir, pelo menos, que os dados relevantes de cada doente, devidamente anonimizados, estão disponíveis mediante pedido justificado aos autores.

Sugerem-se formulações para a referida declaração: “Disponibilização dos dados: os dados individuais dos doentes [e/ou] o conjunto completo de dados [e/ou] o anexo técnico [e/ou] as especificações da análise estatística, estão disponíveis em [doi] [com acesso livre/com as restrições] [do autor correspondente em]. Os participantes deram o seu consentimento informado para disponibilização de dados [ou... não foi obtido consentimento dos participantes, mas os dados apresentados estão anonimizados e o risco de identificação é reduzido... ou não foi obtido consentimento

dos participantes, mas os benefícios potenciais da disponibilização destes dados justificam os prejuízos potenciais, uma vez que ...]”

Se os dados não estiverem disponíveis, deve ser referido o seguinte: “Disponibilização dos dados: não estão disponíveis dados adicionais.”

Esta opção não se aplica a ensaios clínicos de fármacos ou dispositivos médicos.

Podem ser solicitados aos autores que disponibilizem os dados brutos em que basearam o seu artigo durante o processo de revisão e até 10 anos após a publicação.

Submissão dos Trabalhos

A submissão de um manuscrito implica que o trabalho descrito não tenha sido publicado previamente (excepto na forma de um resumo ou como parte de uma palestra publicada ou de uma tese académica), e que não está sendo considerado para publicação em outra revista, que o manuscrito foi aprovado por todos os autores e, tácita ou explicitamente, pelas autoridades competentes onde o trabalho foi realizado e que, se for aceite para publicação, não será publicada em outro lugar na mesma forma, em inglês ou em qualquer outra língua, incluindo electronicamente.

Todos os manuscritos devem ser acompanhados por uma carta de apresentação. Deve ser dada garantia na carta de apresentação de que o manuscrito não está sob consideração simultânea por qualquer outra revista. Na carta de apresentação, os autores devem declarar seus potenciais conflitos de interesse e fornecer uma declaração sobre a autoria.

Para verificar a originalidade, o artigo pode ser verificado pelo serviço de detecção de originalidade.

As submissões que não estejam em conformidade com estas instruções podem ser devolvidas para reformulação e reenvio.

Submissão do Manuscrito

Submeta o seu manuscrito em: <http://spedmjjournal.com/>

Contacto

Em caso de dúvidas durante a submissão, contacte: scientific.landscape@gmail.com

Preparação do Manuscrito

Uso do programa de processamento de texto

É importante que o arquivo seja guardado no formato nativo do processador de texto usado. O texto deve estar no formato de coluna única. Mantenha o *layout* do texto o mais simples possível.

Para evitar erros desnecessários, aconselhamos o uso das funções “verificação ortográfica” e “verificação gramatical” do seu processador de texto.

Tipologia dos Artigos

A Rev Port Endocrinol Diabetes Metab aceita a seguinte tipologia:

- a) Artigos originais reportando investigação clínica ou básica;
- b) Artigos de revisão (incluindo sistemáticas revisões e meta-análises);
- c) Estudos de Caso/Casos Clínicos;
- d) Imagens em Endocrinologia;
- e) Editoriais, que são escritos a convite do Editor-Chefe e consistem em comentários sobre artigos publicados na revista ou sobre temas de relevância particular;
- f) Cartas ao Editor, que consistem em pareceres concisos sobre artigos recentemente;
- g) Perspectivas

h) *Guidelines*.

Os autores devem indicar na carta de apresentação qual o tipo de manuscrito que está a ser submetido para publicação.

Na primeira página/ página de título:

I. Título

Título em português e inglês, conciso e descritivo, sem abreviaturas e não excedendo os 120 caracteres. O título pode incluir um complemento de título com um máximo de 40 caracteres (incluindo espaços).

II. Autores e afiliações

Na linha da autoria, liste o Nome de todos os Autores (primeiro e último nome) e respectiva afiliação (departamento, instituição, cidade, país).

III. Subsídio

Todos os subsídio(s) ou bolsa(s) que contribuíram para a realização do trabalho.

IV. Autor Correspondente

Indicar claramente quem vai lidar com a correspondência em todas as fases de arbitragem e publicação, também pós-publicação. Endereço postal e *e-mail* do Autor responsável pela correspondência relativa ao manuscrito.

V. Resumo e Keywords

Um resumo conciso e factual é requerido. Um resumo é frequentemente apresentado separadamente do artigo, por isso deve ser capaz de ficar sozinho.

Resumo escrito em português e inglês. Nenhuma informação que não conste no manuscrito pode ser mencionada no resumo. O resumo não pode remeter para o texto, não podendo conter citações nem referências a figuras.

No fim do resumo devem ser incluídas um máximo de 5 *Keywords* em inglês utilizando a terminologia que consta no Medical Subject Headings (MeSH), <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>,

VI. Resumo Estruturado

Um resumo estruturado, com as etiquetas de secção apropriadas, deve fornecer o contexto e objectivo do estudo, procedimentos básicos (selecção dos sujeitos de estudo ou animais de laboratório, métodos observacionais e analíticos), principais resultados (significância estatística, se possível) e principais conclusões. Deve enfatizar aspectos novos e importantes do estudo ou das observações. Secções: Introdução, Métodos, Resultados e Conclusão.

VII. Os autores também incluirão nesta página de título, sob a designação “Considerações éticas” a declaração de “**Protecção de pessoas e animais**”, **Confidencialidade dos dados e consentimento informado e Conflitos de interesse**.

Prémios e Apresentações prévias

Devem ser referidos os prémios e apresentações do estudo, prévias à submissão do manuscrito

Texto**Artigos Originais**

Os artigos originais devem incluir as seguintes secções: Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão, Agradecimentos (se aplicável), Referências, Tabelas e Figuras.

Os artigos originais não devem exceder 4000 palavras, até 6 tabelas ou figuras e até 60 referências. Um resumo estruturado com o máximo de 350 palavras.

Article structure**Introduction**

State the objectives of the work and provide an adequate background, avoiding a detailed literature survey or a summary of the results.

Material and methods

Provide sufficient detail to allow the work to be reproduced.

Article type	Abstract	Keywords	Main text structure	Max. words	Tables/figures	References
Original Article	Max. 350 words; structured (Introduction and Objectives, Methods, Results and Conclusion(s)) Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	Introduction; Methods; Results; Discussion; Conclusion(s); Acknowledgments, if any; References; and figure legends, if any	4000	Total up to 6	Up to 60
Review Article	Max. 350 words; unstructured Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	Introduction; thematic sections at the discretion of the authors; Conclusion(s); Acknowledgments, if any; References; and figure legends, if any	4000	Total up to 6	Up to 100
Systematic Review	Max. 350 words; structured Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	PRISMA	4000	Total up to 6	Up to 100
Case Report	Max. 150 words; unstructured Portuguese and English	Up to 6 Portuguese and English	Introduction; Case report; Discussion; Conclusion(s) (optional); References; and figure legends, if any	2000	Total up to 4	Up to 25
Images in Endocrinology	None	Up to 6 Portuguese and English	Unstructured	500	Total up to 4	Up to 5
Editorial	None	None	Unstructured	1500	Total up to 2	Up to 20
Letter to the Editor	None	Up to 6 Portuguese and English	Unstructured	600	Total up to 1	Up to 10
Current Perspectives	None	Up to 6 Portuguese and English	Unstructured	1200	Total up to 2	Up to 10

Methods already published should be indicated by a reference: only relevant modifications should be described.

Results

Results should be clear and concise.

Discussion

This should explore the significance of the results of the work, not repeat them. A combined Results and Discussion section is often appropriate. Avoid extensive citations and discussion of published literature.

Conclusion

The main conclusion of the study may be presented in a short Conclusion section, which may stand alone or form a subsection of a Discussion or Results and Discussion section.

Artigos de Revisão

Os artigos de revisão são artigos abrangentes que sintetizam ideias antigas e sugerem novas. Abrangem áreas amplas. Podem ser de ciência clínica, investigação ou básica. Embora geralmente por convite do Editor-Chefe, ocasionalmente aceitamos artigos de revisão não solicitados sobre assuntos importantes ou sobre avanços recentes. Antes de submeter uma revisão, pedimos que envie ao Editor-Chefe um breve esboço (não mais de 500 palavras) indicando a importância e novidade do assunto, e por que está qualificado para escrevê-lo. Um convite para submissão não garante aceitação.

Os artigos de revisão não devem exceder 4000 palavras, até 6 tabelas ou figuras e até 100 referências. Um resumo não estruturado com o máximo de 350 palavras.

Revisões Sistemáticas e Meta-Análises

As revisões sistemáticas podem ou não utilizar métodos estatísticos (meta-análises) para analisar e resumir os resultados dos estudos incluídos.

As Revisões Sistemáticas podem ser apresentadas no formato Introdução, Métodos, Resultados, Discussão. O assunto deve ser claramente definido. O objectivo de uma revisão sistemática deve ser produzir uma conclusão baseada em evidências. Nos Métodos devem fornecer uma indicação clara da estratégia de pesquisa da literatura, extracção de dados, classificação das evidências e análise. Deve ser seguida a normativa PRISMA (<http://www.prisma-statement.org/>).

O texto não deverá exceder 4000 palavras, excluindo um resumo estruturado (máximo de 350 palavras). Não poderá incluir mais de 10 referências, e até 6 tabelas ou figuras.

Caso Clínico

O relato de Casos Clínicos deve incluir as seguintes seções: Introdução, Caso Clínico e Discussão.

O texto não poderá exceder 2000 palavras, e não poderá exceder as 25 referências bibliográficas. Deve incluir um resumo não estruturado, que não exceda 150 palavras.

Deve ser seguida a normativa CARE (<http://www.care-statement.org/>).

Editoriais

Os Editoriais são da responsabilidade do grupo editorial ou solicitados por convite do Editor-Chefe e constituirão comentários sobre tópicos actuais ou comentários sobre artigos publicados na revista. Não devem exceder as 1200 palavras, um máximo de

20 referências bibliográficas e podem conter uma tabela e uma figura. Não têm resumo.

Cartas ao Editor

As cartas ao Editor consistem em comentários críticos sobre um artigo publicado na revista ou uma nota curta sobre um determinado tópico ou caso clínico. Cartas ao Editor não devem exceder 600 palavras e 10 referências e pode conter uma figura ou tabela. Não têm resumo.

Imagens em Endocrinologia

Esta secção destina-se à publicação de imagens clínicas, radiológicas, histológicas e cirúrgicas relacionadas com casos de endocrinologia, diabetes ou metabolismo.

O título não deve ter mais de oito palavras. Os autores devem ser no máximo quatro. As imagens devem ser de alta qualidade e valor educativo. São permitidas até 4 figuras. As legendas devem ser breves e informativas. Setas ou outros símbolos devem ser incluídos conforme necessário para facilitar a compreensão das imagens. O texto não deve exceder 500 palavras, até cinco referências, e deve incluir uma breve história clínica e dados relevantes do exame físico, testes laboratoriais e progressão clínica, conforme apropriado. Não têm resumo.

Perspectiva

Este é o tipo de manuscrito é submetido a convite do Conselho Editorial. Pode abranger uma ampla diversidade de temas relacionados com endocrinologia, diabetes, metabolismo e saúde: problemas actuais ou emergentes, políticas de gestão e saúde, história da medicina, questões de sociedade e epidemiologia, entre outros. Um Autor que deseje propor um manuscrito nesta secção deverá enviar um resumo ao Editor-Chefe, incluindo o título e a lista de autores para avaliação. O texto não deve exceder 1200 palavras, até 10 referências, e até 2 tabelas ou 2 figuras. Não têm resumo.

Guidelines

Os guias de prática clínica não devem exceder 4000 palavras, até 6 tabelas ou figuras e até 100 referências. Resumo até 350 palavras.

Referências

I. Citação no texto

Certifique-se de que todas as referências citadas no texto também estão presentes na lista de referências (e vice-versa). As referências devem ser listadas usando algarismos árabes pela ordem em que são citados no texto.

As referências a comunicações pessoais e dados não publicados devem ser feitas diretamente no texto e não devem ser numeradas. Citação de uma referência como “in press” implica que o item tenha sido aceite para publicação. Os nomes das revistas devem ser abreviados de acordo com o estilo da Medline.

As referências a artigos publicados em revistas devem incluir o nome do primeiro autor seguido dos nomes dos restantes autores, o título do artigo, o nome da revista e o ano de publicação, volume e páginas.

Certifique-se de que os dados fornecidos nas referências estão corretos. Ao copiar referências, tenha cuidado porque já podem conter erros.

A lista de referências deve ser adicionada como parte do texto, nunca como uma nota de rodapé. Códigos específicos do programa de gestão de referências não são permitidos.

II. Formato

Uma descrição detalhada dos formatos de diferentes tipos de referência pode ser consultada em ICMJE *Recommendations* (<http://www.icmje.org/recommendations/>). Liste todos os autores se houver seis ou menos. *Et al* deve ser adicionado se houver mais de seis autores. Título do artigo, nome da revista, ano, volume e páginas.

III. Estilo de referência

Texto: Indicar as referências no texto por número (s) em expoente. Os autores podem ser referidos, mas o número de referência deve ser sempre dado.

Lista: Ordene as referências na lista pela ordem em que aparecem no texto

Exemplos:

Referência de artigo:

1. Isidori AM, Sbardella E, Zatelli MC, Boschetti M, Vitale G, Colao A, et al. Conventional and nuclear medicine imaging in ectopic Cushing's syndrome: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:3231-44.

Referência de livro:

2. Ware JE, Kosinski M, Dewey JE. How to score version 2 of the SF-36 Health Survey: standard & acute forms. Lincoln: Quality Metric Incorporated; 2000.

Referência de capítulo de livro:

3. Castellano Barca G, Hidalgo Vicario M, Ortega Molina M. Transtorno del comportamiento alimentário. In: Castellano Barca G, Hidalgo Vicario M, Redondo Romero A, editores. *Medicina de la adolescência – atención integral.* 2ª ed. Madrid: Ergon; 2004. p.415-29.

Referências Web:

4. No mínimo, o URL completo deve ser dado e a data em que o documento foi consultado. Qualquer outra informação, se conhecida (nomes de autor, datas, referência a uma publicação de origem, etc.), também deve ser dada.

Notas de Rodapé

As notas de rodapé devem ser evitadas. Quando imprescindíveis, devem ser numerados consecutivamente e aparecer ao pé da página apropriada.

Agradecimentos (facultativo)

Devem vir após o texto, e antes das referências, tendo como objectivo agradecer a todos os que contribuíram para o estudo mas que não têm peso de autoria. Nesta secção é possível agradecer a todas as fontes de apoio, quer financeiro, quer tecnológico ou de consultadoria, assim como contribuições individuais.

Abreviaturas

Não use abreviaturas ou acrónimos no título e no resumo e limite o seu uso. Abreviaturas não consagradas devem ser definidas na primeira utilização, por extenso, logo seguido pela abreviatura entre parenteses. A menos que a sigla seja uma unidade padrão de medição. Uso excessivo e desnecessário de acrónimos e abreviaturas deve ser evitado.

Unidades de Medida

Devem ser utilizadas as unidades Sistema Internacional de Unidades. As medidas de comprimento, altura, peso e volume

devem ser expressas em unidades do sistema métrico (metro, quilograma ou litro) ou seus múltiplos decimais. As temperaturas devem ser dadas em graus Celsius (°C) e a pressão arterial em milímetros de mercúrio (mm Hg) ou a hemoglobina em g/dL. Todas as medições hematológicas ou bioquímicas serão referidas no sistema métrico de acordo com o Sistema Internacional de Unidades (SI).

Nomes de Medicamentos

Identifique com precisão todos os medicamentos e produtos pelo nome genérico. Não é recomendável a utilização de nomes comerciais de fármacos (marca registrada), mas quando a utilização for imperativa, o nome do produto deverá vir após o nome genérico, entre parênteses, em minúscula, seguido do símbolo que caracteriza marca registrada, em sobrescrito (®).

Tabelas e Figuras

Tabelas/Figuras devem ser numerados na ordem em que são citadas no texto e assinaladas em numeração árabe e com identificação, Figura/Tabela.

Cada figura e tabela incluídas no trabalho têm de ser referidas no texto: Uma resposta imunitária anormal pode estar na origem dos sintomas da doença (Fig. 2). Esta associa-se a outras duas lesões (Tabela 1).

Figura: Quando referida no texto é abreviada para Fig., enquanto Tabela não é abreviada. Nas legendas ambas as palavras são escritas por extenso.

Cada tabela e figura deve ser acompanhada da respectiva legenda, sucinta e clara. As legendas devem ser auto-explicativas (sem necessidade de recorrer ao texto).

Em relação aos gráficos deve ser explícito se a informação inclui valores individuais, médias ou medianas, se há representação do desvio padrão e intervalos de confiança e o tamanho da amostra (n).

As fotografias deverão incluir identificadores (setas e asteriscos). Poderão ser publicadas fotografias a cores, desde que consideradas essenciais.

Cada tabela deve ser utilizada para mostrar resultados, apresentando listas de dados individuais ou sumariando os mesmos, não devendo no entanto constituir duplicação dos resultados descritos no texto. Devem ser acompanhadas de um título curto mas claro e elucidativo. As unidades de medida usadas devem ser indicadas (em parêntesis abaixo do nome que encabeça cada categoria de valores) e os números expressos devem ser reduzidos às casas decimais com significado clínico.

Para as notas explicativas nas tabelas devem ser utilizados os seguintes símbolos e sequência: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡.

Se fotografias de doentes forem usadas, estes não devem ser identificáveis ou as fotografias devem ser acompanhadas de autorização por escrito para usá-las.

As imagens a cores são reproduzidas gratuitamente.

Princípios gerais:

- Numere as ilustrações de acordo com a sua sequência no texto.
- Forneça as legendas das ilustrações separadamente.
- Dimensione as ilustrações próximas das dimensões desejadas da versão publicada.
- Envie cada ilustração em ficheiro separado.

A inclusão de figuras e/ou tabelas já publicadas, implica a autorização do detentor de *copyright* (autor ou editor).

A submissão deve ser feita separadamente do texto, conforme as instruções da plataforma.

Os ficheiros das figuras devem ser fornecidos em alta resolução, 800 dpi mínimo para gráficos e 300 dpi mínimo para fotografias.

A publicação de ilustrações a cores é gratuita.

Material gráfico deve ser entregue em um dos seguintes formatos:

JPEG (. Jpg)

Portable Document Format (. Pdf)

PowerPoint (.ppt)

TIFF (. Tif)

Excel

Permissão para publicação: No caso de publicação de tabelas de livros ou revistas os autores são responsáveis por obter permissão, junto dos autores dos trabalhos de onde forem reproduzidos, para a referida publicação, e terão de a apresentar na submissão.

Ficheiros Multimedia

Os ficheiros multimedia devem ser enviados em ficheiro separado com o manuscrito. O material multimedia deve seguir os padrões de qualidade de produção para publicação sem a necessidade de qualquer modificação ou edição. Os ficheiros

aceitáveis são: formatos MPEG, AVI ou QuickTime.

Anexos/ Apêndices

Quando necessário, os anexos devem ser utilizados para apresentar inquéritos longos ou detalhados, descrições de extensos cálculos matemáticos e / ou listas de itens. Devem ser colocados depois da lista de referências, se necessário, com legendas. Anexos longos, tais como algoritmos, pesquisas e protocolos, serão publicados apenas *online*; o URL será fornecido no artigo impresso onde o anexo é citado.

Se houver mais de um apêndice, eles devem ser identificados como A, B, etc. As fórmulas e equações em apêndices devem ser numeradas separadamente: Eq. (A.1), Eq. (A.2), etc.; Em apêndice posterior, a Eq. (B.1) e assim por diante. Da mesma forma para tabelas e figuras: Tabela A.1; FIG. A.1, etc.

Estilo

Rev Port Endocrinol Diabetes Metab segue AMA Manual Style (10ª edição).

Última revisão **Janeiro 2022**

