

Vitamina D

A vitamina D (VD) é um hormônio lipossolúvel produzido principalmente na pele a partir da exposição ao sol [vitamina D₃ ou colecalciferol – 25(OH)₂D₃]. Sua importância para a saúde musculoesquelética está bem estabelecida: deficiência de VD reduz a densidade mineral óssea podendo levar à osteoporose e aumento do risco de fratura, além de ser a principal causa de raquitismo e osteomalácia. Esses efeitos ocorrem porque a hipovitaminose D resulta na diminuição da absorção intestinal de cálcio (para se ter ideia, quando as concentrações de 25(OH)₂D são ≤ 30 ng/ml, apenas 10 a 15% do cálcio dietético é absorvido), hiperparatireoidismo secundário, hipofosfatemia e aumento da remodelação óssea.

Benefícios esqueléticos da vitamina D

A VD é uma ferramenta importante no manejo da osteoporose. Doses de 800-2.000 UI/dia de colecalciferol (com ou sem cálcio) reduziram o risco de fratura de quadril em 26% e o risco de qualquer fratura não vertebral em 23%. Os efeitos benéficos são ainda mais consistentes em indivíduos mais idosos (>75 anos) que têm mais baixas concentrações plasmáticas de VD, especialmente < 12-15ng/ml, e quando a suplementação é combinada à adequação do aporte de cálcio. Ao mesmo tempo, adequada concentração plasmática de 25(OH)₂D é fundamental para a boa resposta terapêutica ao bisfosfonato e outras drogas utilizadas no tratamento da osteoporose.

Não há recomendação de triagem para hipovitaminose D de forma indiscriminada na população geral (adultos assintomáticos). A dosagem das concentrações plasmáticas de 25OHD está indicada naqueles sob risco de deficiência, a saber: indivíduos > 60 anos de idade, com baixa exposição ao sol (institucionalizados), gestantes e lactantes, obesos, com antecedentes de quedas recorrentes e fraturas, doenças osteometabólicas (osteoporose, hiperparatireoidismo, osteomalácia), doença renal ou hepática crônica, síndromes disabsortivas (como doença inflamatória intestinal e após cirurgia bariátrica), medicações que interferem no metabolismo da VD (antirretrovirais, anticonvulsivantes, glicocorticoides) e doenças associadas à degradação aumentada da vitamina pelas células inflamatórias (doenças autoimunes, tuberculose, linfomas).

Não existe consenso absoluto em relação à definição do status ideal de vitamina D. O Instituto de Medicina (*Institute of Medicine - IOM*) considera ≥20 ng/mL como alvo ideal enquanto a Sociedade Americana de Endocrinologia (*US Endocrine Society*) recomenda ≥30 ng/mL como valor ótimo. Na

prática, a maioria dos principais *guidelines* recomenda 30 ng/mL como alvo desejável em um paciente com risco de doença osteometabólica.

De acordo com as recomendações da Sociedade Brasileira de Reumatologia e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia (SBEM) para tratamento da osteoporose, deve ser realizada dose de ataque de colecalciferol (50.000 UI/semana ou 7.000 UI/dia) quando a 25(OH)₂D está abaixo de 20 ng/mL, por 6 a 8 semanas. Se a meta de, no mínimo, 30 ng/mL não tenha sido atingida, um novo ciclo pode ser proposto. Após esse período, a dose de manutenção deve ser instituída, em geral 1.000 a 2.000 UI/dia ou 7.000 a 14.000 UI/semana. Em indivíduos mais jovens, dependendo do grau de exposição solar e cor da pele, doses menores podem ser recomendadas (entre 600 - 1.000 UI/dia). Indivíduos obesos, com má-absorção intestinal ou em uso de anticonvulsivantes podem necessitar de doses duas a três vezes maiores.

Efeitos extra ósseos da vitamina D

A possibilidade de um papel pleiotrópico da VD, com potenciais benefícios em tecidos além do esquelético, baseia-se na evidência da expressão do receptor da vitamina D (VDR) em tecidos como músculo, pele, placenta, mama, próstata, cólon e células do sistema imune.

Embora ainda haja algum grau de controvérsia, há evidências consistentes em relação à ação da VD na função neuromuscular e prevenção de quedas, sobretudo em sujeitos mais velhos que estão sob maior risco. Em um estudo brasileiro com 705 idosos residentes na comunidade, a persistência de 25(OH)₂D₃ < 20 ng/mL após 4 anos de seguimento foi associada com maior risco de quedas recorrentes. A suplementação, particularmente quando combinada à adequação do aporte de cálcio, parece reduzir a incidência de quedas especialmente em idosos frágeis, naqueles com histórico prévio de quedas frequentes e com 25(OH)₂D < 15- 20ng/mL. A redução do risco de quedas torna-se significativa a partir de concentrações plasmáticas ≥ 25-30ng/mL. Parece haver uma curva de resposta em forma de U na incidência de quedas em relação à suplementação: sem efeito em baixas doses (<800 UI/dia), redução significativa em doses médias (1600, 2.400 e 3.200 UI/dia) e aumento na frequência em doses altas (> 4.000 UI por dia).

No que se refere ao sistema imunológico, já foi demonstrado que a ativação do VDR nas células da imunidade inata e adaptativa resultam na redução da proliferação de linfócitos T e B, células plasmáticas e menor produção de imunoglobulinas. Evidências epidemiológicas correlacionaram a hipovitaminose D com maior frequência de doenças autoimunes, em especial lúpus eritematoso sistêmico (LES), diabetes mellitus tipo 1, esclerose múltipla, artrite reumatoide (AR) e doença inflamatória intestinal. Além disso, em estudos observacionais de LES, esclerose múltipla e AR, houve associação entre deficiência e maiores escores de atividade de doença. Apesar de importantes limitações

Presidente: Ricardo Machado Xavier
Secretário: Eduardo dos Santos Paiva
1º Secretário: Maria Lucia Lemos Lopes
2º Secretária: Adriana Maria Kakerasi
Tesoureiro: José Eduardo Martinez
1ª Tesoureira: Rina Dalva Neubarth Giorgi
Diretor Científico: Odirlei Andre Monticielo
Ouvidora: Licia Maria Henrique da Mota
Presidente Eleito: Marco Antonio A. da Rocha Loures

metodológicas, eles sugerem que concentrações plasmáticas entre 30 e 50 ng/mL seriam desejadas para que um potencial efeito seja alcançado no tratamento de doenças extra esqueléticas.

Entretanto, nos estudos de intervenção com suplementação em doses variadas, os resultados são controversos e os benefícios pouco expressivos. Observou-se tendência de desfechos mais favoráveis, discreta melhora dos sintomas clínicos e parâmetros laboratoriais de atividade de doença, porém com efeitos clínicos de baixa magnitude ou de significância limítrofe. Recentemente, ensaios clínicos randomizados e placebo-controlados que avaliaram a suplementação de VD em doença cardiovascular, infecções e malignidades não demonstraram benefício na redução da incidência e no tratamento dessas condições, o que questiona a proposição de causa-efeito na relação entre hipovitaminose e manifestações da doença. O estudo ViDA (*Vitamin D Assessment Study*), por exemplo, mostrou que a suplementação não preveniu doença cardiovascular quando comparada ao placebo. Da mesma forma, um recente ensaio clínico randomizado sugeriu que uma única dose 200.000U de vitamina D3 não reduziu o tempo de internação em 240 adultos com COVID-19 moderado a grave. No campo das neoplasias, uma meta análise que incluiu 30 ensaios clínicos evidenciou que a VD não reduziu a incidência de câncer ou a mortalidade por câncer. Entretanto, somente cerca de 25-30% dos pacientes da maioria desses estudos apresentavam deficiência significativa ($< 20 \text{ ng/mL}$). Essa característica provavelmente limita a interpretação dos resultados, uma vez que é sabido que os indivíduos que mais se beneficiam da suplementação são justamente os que têm os menores valores de 25OHD (em geral, menor que 15-20ng/ml).

Desta forma, apesar de evidências circunstanciais apontarem um papel na autoimunidade, à luz do conhecimento atual ainda é difícil compreender a real utilidade clínica da suplementação de VD no tratamento de doenças autoimunes. Faltam ensaios clínicos randomizados consistentes na avaliação da suplementação em diferentes doenças imunomediadas, além da definição da melhor dosagem, tempo de tratamento e alvo terapêutico ideal para alcançar os desfechos desejados. Além disso, existem muitas variáveis de confusão difíceis de serem amplamente controladas em ensaios de VD, como absorção intestinal, cor da pele, raça, latitude, estação do ano, aporte de cálcio e valores plasmáticos basais de 25OHD.

Mais do que isso, não está bem estabelecido se baixas concentrações séricas de vitamina D é causa ou consequência de mau estado geral de saúde. A discrepância de resultados entre estudos observacionais (correlação inversa, com significância estatística moderada a alta, entre VD e diferentes desfechos, desde alterações da composição corporal, passando por doenças neurológicas, cardiovasculares e auto imunes, até mortalidade), e os estudos de intervenção (suplementação de VD não previne ou trata doença) poderia ser interpretado como “VD baixa é um marcador de estado geral de saúde ruim”, ou seja, um epifenômeno e não causa de doença.

Presidente: Ricardo Machado Xavier
Secretário: Eduardo dos Santos Paiva
1º Secretário: Maria Lucia Lemos Lopes
2º Secretária: Adriana Maria Kakerasi
Tesoureiro: José Eduardo Martinez
1ª Tesoureira: Rina Dalva Neubarth Giorgi
Diretor Científico: Odirlei Andre Monticielo
Ouvidora: Licia Maria Henrique da Mota
Presidente Eleito: Marco Antonio A. da Rocha Loures

Dessa forma, recomendações oficiais, incluindo aquelas do IOM, Sociedade Americana de Endocrinologia e ABRASSO (Associação Brasileira de Avaliação Óssea e Osteometabolismo) concordam que não há dados suficientes para recomendar a suplementação de VD com o objetivo primário de reduzir o risco de doença extra esqueléticas.

Intoxicação pela vitamina D

A intoxicação exógena pela VD é um evento raro, porém tem sido cada vez mais descrito. No Brasil, a última década registrou um aumento exponencial na prescrição de VD e seu uso indiscriminado em manipulações e preparações³. Tanto a auto prescrição quanto as prescrições médicas em doses excessivas têm sido responsáveis pelo aumento global e considerável no número de casos de intoxicação, mesmo em indivíduos saudáveis, sem indicação de suplementação.

O excesso de VD está associado ao aumento da absorção intestinal de cálcio e da reabsorção óssea. O quadro clínico varia de acordo com o nível e duração da hipercalcemia. Confusão mental, apatia, dor abdominal, constipação, vômitos recorrentes, poliúria, polidipsia e desidratação são os sintomas mais prevalentes. Em quadros com hipercalcemia grave, podem ocorrer pancreatite, bradiarritmia, nefrocalcionose, lesão renal aguda, rebaixamento de nível de consciência com estados de coma e até morte. Quadros de ceratopatia em banda, perda da audição e calcinose periarticular dolorosa são descritos. Por causa da meia-vida prolongada do metabólito 25OHD, a síndrome hipercalcêmica-hipercalcêmica pode persistir por várias semanas a meses após a suspensão da suplementação, com risco de danos permanentes aos tecidos.

Concentrações plasmáticas de 25OHD $\geq$ 150ng/dl estão relacionados à intoxicação e se correlacionam com administração de doses diárias >10.000 UI/dia, ou até menores (4000 UI/dia), quando administradas por períodos prolongados. Doses diárias maiores que 4.000 UI têm sido classificadas como “altas dosagens” e acima de 100.000 UI como “mega dosagens”, independente se advindas de formulações orais ou injetáveis. Nos últimos anos, mesmo a dose de segurança de 4.000 UI/dia tem sido questionada, uma vez que o risco de eventos adversos pode depender não apenas da dose, mas do objetivo do tratamento, regime terapêutico utilizado, idade, sexo, cor da pele/raça e *status* basal de VD do paciente.

Portanto, as evidências científicas até o momento, não suportam a indicação para uso de doses supra fisiológicas de vitamina D com a finalidade de prevenir, retardar ou mesmo tratar doenças agudas ou crônicas, sejam elas de etiologia infecciosa, neoplásica ou autoimune. Não há respaldo científico para afirmar que estas doses elevadas tragam benefícios imunológicos e proteção à saúde das pessoas. Pelo contrário, há inúmeras situações descritas de intoxicação grave e morte relacionadas com o uso de doses

Presidente: Ricardo Machado Xavier
Secretário: Eduardo dos Santos Paiva
1º Secretário: Maria Lucia Lemos Lopes
2º Secretária: Adriana Maria Kakerasi
Tesoureiro: José Eduardo Martinez
1ª Tesoureira: Rina Dalva Neubarth Giorgi
Diretor Científico: Odirlei Andre Monticieleo
Ouvidora: Licia Maria Henrique da Mota
Presidente Eleito: Marco Antonio A. da Rocha Loures

elevadas de vitamina D. Diante disso, práticas de auto prescrição e prescrições médicas com doses excessivas devem ser desencorajadas pela falta de eficácia e pelo risco real de terem consequências graves.

*Diogo Souza Domiciano, Ketty Lysie Libardi Lira Machado, Juliana Zonzini Gaino, Alex Rocha Bernardes da Silva, Pedro Paulo Alcantara Pedro, Maria Fernanda Brandão de Resende Guimarães, Maria Roberta Melo Pereira Soares, Laura Christina Martinez, Camila Guimaraes, Rosa Maria Rodrigues Pereira e Vera Lúcia Szejnfeld, em nome da **Comissão de Doenças Osteometabólicas e Osteoporose da Sociedade Brasileira de Reumatologia***

Referências:

1. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2001;22(4):477-501.
2. Moreira CA, Ferreira CFS, MAdeira M et al. Reference values of 25-hydroxyvitamin D revisited: a position statement from the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM) and the Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine (SBPC). *Archives of Endocrinology and Metabolism.* 2020;64:463-478.
3. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2005;293(18):2257-64.
4. Carmel AS, Shieh A, Bang H et al. The 25(OH)D level needed to maintain a favorable bisphosphonate response is ≥ 33 ng/ml. *Osteoporos Int.* 2012;23(10):2479-87.
5. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-81.
6. Maeda SS, Saraiva GL, Kunii IS et al. Factors affecting vitamin D status in different populations in the city of São Paulo, Brazil: the São PAulo vitamin D Evaluation Study (SPADES). *BMC Endocr Disord.* 2013;13:14.
7. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, et al. Skeletal and Extraskkeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev.* 2019;40(4):1109-51.
8. Reid IR, Bolland MJ. Calcium and/or Vitamin D Supplementation for the Prevention of Fragility Fractures: Who Needs It? *Nutrients.* 2020;12(4).

Presidente: Ricardo Machado Xavier
Secretário: Eduardo dos Santos Paiva
1º Secretário: Maria Lucia Lemos Lopes
2º Secretária: Adriana Maria Kakerasi
Tesoureiro: José Eduardo Martinez
1ª Tesoureira: Rina Dalva Neubarth Giorgi
Diretor Científico: Odirlei Andre Monticielo
Ouvidora: Licia Maria Henrique da Mota
Presidente Eleito: Marco Antonio A. da Rocha Loures

9. Machado KL, Domiciano DS, Machado LG et al. Persistent hypovitaminosis D and loss of hip bone mineral density over time as additional risk factors for recurrent falls in a population-based prospective cohort of elderly persons living in the community. *The São Paulo Ageing & Health (SPA) Study. Osteoporos Int.* 2015;26(5):1535-42.
10. Dhaliwal R, Aloia JF. Effect of Vitamin D on Falls and Physical Performance. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* 2017;46(4):919-33.
11. US Preventive Services Task Force, Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, et al. Screening for Vitamin D Deficiency in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2021;325(14):1436-1442.
12. Mora JR, Iwata M, von Adrian UH. Vitamin effect on the immune system: vitamins A and D take the stage. *Nature Rev Immunol* 2008;5:685–98.
13. M. WackerMF, Holick, Vitamin D – effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation, *Nutrients* 5 (1) (2013) 111–148.
14. Delvin E, Souberbielle JC, Viard JP, Salle B. Role of vitamin D in acquired immune and autoimmune diseases. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2014;51(4):232-47.
15. Cutolo M, Otsa K, Laas K, Yprus M, Lehtme R, Secchi ME, et al. Circannual vitamin d serum levels and disease activity in rheumatoid arthritis: Northern versus Southern Europe. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24(6):702–4;
16. Petri M, Bello KJ, Fang H, Magder LS. Vitamin D in systemic lupus erythematosus: modest association with disease activity and the urine protein-to-creatinine ratio. *Arthritis Rheum.* 2013;65(7):1865-71.
17. Charles Pierrot-Deseilligny, Jean-Claude Souberbielle. Vitamin D and multiple sclerosis: An update. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 2017, 14, pp.35-45.
18. Franco AS, Freitas TQ, Bernardo WM, Pereira RMR. Vitamin D supplementation and disease activity in patients with immune-mediated rheumatic diseases: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017 Jun;96(23):e7024.
19. Spedding S, Vanlint H, Morris, R, et al. Does Vitamin D sufficiency equate to a single serum 25-hydroxyvitamin D level or are different levels required for non-skeletal diseases? *Nutrients* 5 (12) (2013) 5127–5139.
20. Autier P, Buniol P, Pizot C, Mullie P. Vitamina D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diab Endocrinol* 2014; 2(1): 76-89.
21. Rizzoli R. Vitamin D supplementation: upper limit for safety revisited? *Aging Clin Exp Res.* 2021;33(1):19-24.
22. Taylor PN, Davies JS. A review of the growing risk of vitamin D toxicity from inappropriate practice. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(6):1121-1127.

Presidente: Ricardo Machado Xavier
 Secretário: Eduardo dos Santos Paiva
 1º Secretário: Maria Lucia Lemos Lopes
 2º Secretária: Adriana Maria Kakerasi
 Tesoureiro: José Eduardo Martinez
 1ª Tesoureira: Rina Dalva Neubarth Giorgi
 Diretor Científico: Odirlei Andre Monticelo
 Ouvidora: Licia Maria Henrique da Mota
 Presidente Eleito: Marco Antonio A. da Rocha Loures

23. Vieth R, Chan PC, MacFarlane GD (2001) Efficacy and safety of vitamin D3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level. *Am J Clin Nutr* 73:288–294
24. Narvaez J, Maldonado G, Guerrero R et al. Vitamin D Megadose: Definition, Efficacy in Bone Metabolism, Risk of Falls and Fractures. *Open Access Rheumatol*. 2020;12:105-115.
24. Lim K, Thadhani, R. Vitamin D Toxicity. *J Bras Nefrol*. 2020; 42(2): 238-244.
25. Marcinowska-Suchowierska E, Kupisz-Urbanska M, Lukaszewicz J, Pludowski P, Jones G. Vitamin D Toxicity-A Clinical Perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:550
26. Autier P, Buniol P, Pizot C, Mullie P. Vitamina D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diab Endocrinol* 2014; 2(1): 76-89.