

A vitamina D nos idosos

Artigo de revisão

Daniela Filipa Mendonça de Oliveira¹; Manuel Teixeira Veríssimo¹

¹ Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Endereço de correio eletrónico: danielaoliveira1991@gmail.com

Índice

Abreviaturas	4
Resumo.....	3
Abstract	4
Introdução.....	5
Materiais e métodos	6
A vitamina D	7
A vitamina D e o envelhecimento	11
Consequências da deficiência de vitamina D no idoso	13
Osteoporose e osteomalácia.....	13
Fraqueza muscular e quedas	15
Cancro.....	17
Diabetes mellitus tipo 2	19
Doença Cardiovascular.....	20
Doenças neurológicas	22
Infeções.....	25
Síndrome da fragilidade.....	26
Tratamento e prevenção da deficiência de vitamina D	28
Discussão e Conclusão	30
Referências Bibliográficas	33

Índice de figuras

Figura 1: Metabolismo da Vitamina D.....	8
Figura 2: Papel da vitamina D no metabolismo do cálcio e do fósforo.	14
Figura 3: Efeitos da vitamina D no Sistema Nervoso Central	23

Índice de tabelas

Tabela 1 Alterações do metabolismo da vitamina D decorrentes do envelhecimento e suas causas.	11
Tabela 2: Papel da vitamina D na prevenção da doença cardiovascular	21

Abreviaturas

1,25(OH)₂D - 1,25-dihidroxitamina D/ calcitriol

25(OH)D - 25-hidroxitamina D

ATP – adenosina trifosfato

AVC – acidente vascular cerebral

CK – creatina cinase

DCV – doença cardiovascular

EUA – Estados Unidos da América

FGF23 - *fibroblast growth factor 23*

GDNF - *glial cell line-derived neurotrophic factor*

IL – interleucina

iNOS - *inducible nitric oxide synthase*

IOM – *The Institute of Medicine*

NGF - *nerve growth factor*

NK – *natural killers*

PTH – hormona da paratiroide

RANK - *receptor activator of nuclear factor kappa-B*

RANKL - *receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*

RCT – *Randomized Controlled Trial*

TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa (*Tumor Necrosis Factor alpha*)

UI – Unidades Internacionais

UV – ultravioleta

Resumo

A vitamina D é uma vitamina lipossolúvel com ações em múltiplos órgãos e tecidos. O seu papel no metabolismo ósseo já é conhecido há largos anos, mas recentemente tem sido descrita a sua ação no músculo, cérebro, próstata, mama, cólon, coração, células do sistema imunitário, pâncreas e sistema vascular. Entre os seus efeitos destacam-se regulação do metabolismo fosfo-cálcico, inibição da proliferação celular, indução de diferenciação celular, inibição da angiogénese, estimulação da produção de insulina, inibição da produção de renina e imunomodulação. Assim, realizei uma revisão da literatura dos últimos dez anos, focando particularmente os efeitos desta vitamina na população idosa, uma população extraordinariamente suscetível ao desenvolvimento de patologia e na qual a deficiência desta vitamina é particularmente prevalente e preocupante. Ao longo da revisão pude constatar que existem vários estudos que descrevem uma associação entre a deficiência de vitamina D e doenças muito comuns na população idosa, como osteoporose, fraturas, doença cardiovascular, cancro, infeções, demência e síndrome da fragilidade. A suplementação com vitamina D deve ser considerada nesta população, pois é um método fácil e seguro de prevenir esta deficiência vitamínica.

Palavras-chave: Vitamina D, Deficiência de Vitamina D, Envelhecimento, Idosos, Suplementos Dietéticos

Abstract

Vitamin D is a fat soluble vitamin and it has actions on multiple organs and tissues. Its role in bone metabolism has been known for many years, but recently activity in muscle, brain, prostate, breast, colon, heart, immune system cells, pancreatic and the vascular system have also been described. Among the effects are regulation of phospho-calcium metabolism, inhibition of cell proliferation, induction of cell differentiation, inhibition of angiogenesis, stimulation of insulin production, inhibiting renin production and immunomodulation. So, I conducted a literature review of the last ten years, particularly focusing on the effects of this vitamin in the elderly, a very susceptible population to the development of pathology and in which the deficiency of this vitamin is particularly prevalent and worrying. Throughout the review I found that there are several studies describing an association between vitamin D deficiency and common diseases in the elderly, such as osteoporosis, fractures, cardiovascular disease, cancer, infections, dementia and frailty syndrome. Supplementation with vitamin D should be considered in this population, because it is an easy and safe method to prevent this vitamin deficiency.

Key words: Vitamin D, Vitamin D Deficiency, Aging, Aged, Dietary Supplements

Introdução

O tema principal em torno do qual se centra o presente estudo é a vitamina D nos idosos e foi resultado da elaboração de uma revisão de literatura de diversos artigos publicados onde se evidencie a relevância da deficiência de vitamina D nos idosos.

Muitos estudos sugerem que a deficiência de vitamina D é um problema de saúde significativo e é um problema de saúde global. Assim, este problema parece ser comum em indivíduos saudáveis em todas as faixas etárias e é ainda mais prevalente em certos grupos de risco, como pessoas idosas, doentes institucionalizados e internados [1,2].

Nas últimas décadas, a população com mais de 65 anos tem vindo a aumentar, como consequência do aumento da esperança média de vida, relacionado com o desenvolvimento técnico-científico e com a melhoria das condições de vida das populações. Torna-se assim indispensável equacionar quais as consequências da carência desta vitamina para este grupo etário, que com o avançar dos anos vai ter de enfrentar situações de saúde mais frágeis e doenças crónicas.

A vitamina D insere-se no grupo das vitaminas lipossolúveis e é um fator determinante para o funcionamento ideal de muitos órgãos e tecidos, sendo há muito conhecida a sua importância para a saúde do osso e bom funcionamento do metabolismo fosfocálcico [3]. Mais recentemente, tem-se observado que a vitamina D tem também efeitos relevantes no cérebro, próstata, mama, cólon, coração, células do sistema imunitário, pâncreas e sistema vascular [4].

A obtenção de vitamina D realiza-se através de dois processos, a dieta e a síntese na pele sob a ação da luz solar [5]. Existe uma elevada prevalência de deficiência de vitamina D na população idosa, como consequência de vários fatores relacionados com o avançar da

idade entre as quais se podem destacar as carências alimentares e a fraca exposição solar porque os idosos, por motivos físicos ou sociais, saem cada vez menos de casa [6].

A deficiência dessa vitamina conseqüentemente leva à progressão de diversas doenças, entre as quais se destacam a osteoporose, doenças cardiovasculares, diabetes, cancro, doenças autoimunes e infeções [7].

Pretendo com este trabalho de revisão dar algum contributo, ao expor através da análise da literatura publicada nos últimos dez anos, a recolha de dados que possam servir de base ao levantamento de informações que coadjuvem na compreensão dos mecanismos responsáveis pela grande prevalência deste problema nos idosos, os seus efeitos e possíveis soluções.

Materiais e métodos

Para a elaboração do presente trabalho de revisão foram consultados e analisados vários estudos publicados em artigos científicos e diversos artigos de revisão pesquisados na base de dados Pubmed. Para a referida pesquisa foram utilizados os seguintes termos Mesh "Vitamin D Deficiency", "Aged" e "Aging".

A pesquisa foi delimitada a artigos publicados nos últimos 10 anos e escritos em inglês ou português.

Foram ainda consultadas *guidelines* da *Endocrine Society* e de *The Institute of Medicine* (IOM), normas da Direção Geral da Saúde (DGS) e o prontuário terapêutico.

A vitamina D

As vitaminas são micronutrientes que não podem ser sintetizados pelo organismo, sendo indispensável a sua ingestão através de certos alimentos e podem ser classificadas em dois grupos: hidrossolúveis e lipossolúveis [7]. A vitamina D faz parte do grupo das vitaminas lipossolúveis [8] mas é um nutriente único porque pode ser obtido não só através da dieta, mas também através da exposição à radiação solar [9].

O termo vitamina D refere-se a dois precursores – colecalciferol (ou vitamina D3) e ergocalciferol (ou vitamina D2) [8], sendo ambos inativos [9]. O colecalciferol é maioritariamente formado na pele após exposição à luz solar a partir do precursor 7-deidrocolesterol, que se encontra presente na derme e na epiderme [8,10]. O colecalciferol também pode ser obtido pela ingestão de alguns alimentos, encontrando-se presente em certos peixes, tais como salmão, cavala e arenque. O ergocalciferol é obtido da irradiação por raios UV da levedura esterol ergosterol e é encontrado em fungos e cogumelos expostos à luz solar [11]. A vitamina D2 e a vitamina D3, quando ativas, têm respostas biológicas semelhantes e ambas podem ser sintetizadas comercialmente e podem ser encontradas em suplementos dietéticos ou alimentos fortificados [12].

Quanto aos precursores inertes, estes têm de ser convertidos em 25-hidroxivitamina D (25OHD), no fígado, através da enzima CYP2R1 e posteriormente em 1,25-dihidroxivitamina D (1,25(OH)₂D ou calcitriol, a forma ativa da vitamina D) no rim por ação da enzima CYP27B1 (1 α -hidroxilase) [9]. A 1 α -hidroxilase não é exclusiva dos rins, pelo que a conversão de 25(OH)D a 1,25(OH)₂D pode ocorrer em inúmeros órgãos e tecidos, como músculo, cólon, próstata, pâncreas ou células do sistema imunitário. Esta produção extra-renal de 1,25(OH)₂D pode assim fornecer a vitamina D necessária para suprimir as necessidades locais, via mecanismos de regulação parácrina ou autócrina [8,13].

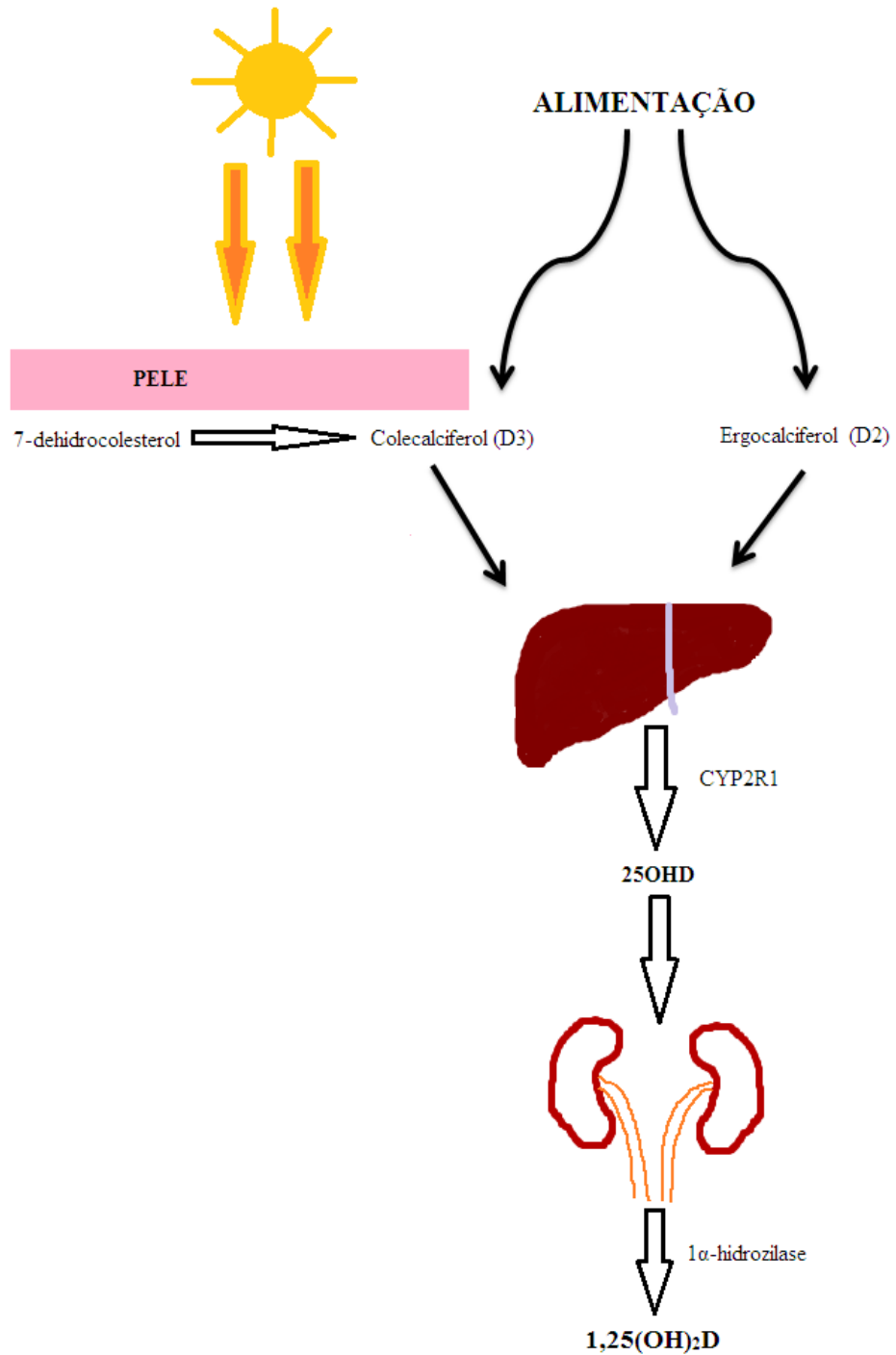


Figura 1: Metabolismo da Vitamina D. A vitamina D pode ser obtida de duas formas: através da exposição à radiação solar, com transformação de 7-dehidrocolesterol em colecalciferol, ou através da dieta, com ingestão de alimentos que contenham colecalciferol ou ergocalciferol. Estes precursores são ambos inativos, pelo que são transportados até ao fígado, onde por ação da enzima CYP2R1, são transformados em 25(OH)D. Esta, por sua vez, é transformada nos rins, pela ação da 1 α -hidroxilase, em 1,25(OH) $_2$ D, a forma ativa da vitamina D.

A $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ liga-se ao recetor da vitamina D, que se encontra em vários tecidos [8]. A $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ interage com o recetor de vitamina D dos osteoblastos, com libertação de sinais bioquímicos que levam à transformação de monócitos imaturos em osteoclastos maduros, que vão libertar colagenases e ácido clorídrico para dissolver a matriz óssea e, deste modo, mobilizar cálcio e outros minerais do esqueleto [11,13]. A $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ estimula também a absorção intestinal de cálcio e fosfato [8]. No rim, a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ estimula a reabsorção do cálcio a partir do filtrado glomerular. O recetor de vitamina D está ainda presente em inúmeros outros tecidos e células e tem uma grande variedade de ações, incluindo inibição da proliferação celular, indução de diferenciação celular, inibição da angiogénese, estimulação da produção de insulina, inibição da produção de renina e estimulação da produção de catelicidina dos macrófagos [11].

A vitamina D é depositada no adipócito, mas este depósito não é grande o suficiente nem satisfatoriamente regulado para prevenir variações sazonais nas concentrações plasmáticas de $25(\text{OH})\text{D}$ ou PTH [6].

O risco de sobrestimulação pela $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ endógena é muito reduzido devido a um sistema de proteção biológico produzido por um sistema de 24-hidroxição – a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ estimula a sua própria destruição pelo aumento de expressão da enzima CYP2R4 que metaboliza a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ e a $25(\text{OH})\text{D}$ a formas inativas [11,14]. Outro mecanismo que evita o excesso de vitamina D é a fotoisomerização de vitamina D3 a lumisterol e taquisterol, ambos inativos, durante a exposição prolongada ao sol [10].

Os produtos do metabolismo da vitamina D são excretados através da bÍlis nas fezes e uma pequena quantidade é ainda excretada na urina [12].

Há vários fatores que interferem com o metabolismo da vitamina D. Em primeiro lugar, a produção cutânea de vitamina D depende da hora, latitude, idade, uso de protetor solar, condições meteorológicas, poluição do ar e pigmentação cutânea [15,16]. Locais com

latitudes superiores a 37°N e inferiores a 37°S não têm luz solar suficiente para induzir a produção de vitamina D na pele durante os meses de inverno [13]. Pessoas com pele mais escura precisam de exposição solar mais prolongada que caucasianos, porque a melanina bloqueia a absorção da radiação solar, diminuindo a capacidade de produção de vitamina D [15]. Outros fatores que inibem a síntese e biodisponibilidade de vitamina D incluem o uso de certos medicamentos (anticonvulsivantes, corticosteroides, rifampicina e colestiramina), teor de gordura corporal, má absorção de lípidos e a idade. A relação inversa observada entre IMC e os níveis de vitamina D parece estar relacionada com o sequestro de vitamina D nos adipócitos [13].

Quando os níveis de vitamina D estão baixos, o hiperparatiroidismo secundário aumenta a conversão renal de 25(OH)D e conseqüentemente mantém os níveis plasmáticos de 1,25(OH)₂D normais ou ligeiramente elevados, até que a deficiência de vitamina D seja grave o suficiente para reduzir o nível deste metabolito [6].

A 25(OH)D sérica é o metabolito da vitamina D que predomina na circulação e reflete a obtenção de vitamina D através da pele e da dieta, pelo que o valor sérico de 25(OH)D é utilizado na clínica para medir os níveis de vitamina D [13]. Deste modo, baixos níveis plasmáticos de 25(OH)D e o hiperparatiroidismo secundário são marcadores bioquímicos de insuficiência de vitamina D [6]. A 1,25(OH)₂D não é útil para medir os níveis de vitamina D por várias razões: tem uma semi-vida curta (horas), a sua formação não é diretamente regulada pela ingestão de vitamina D, sendo os seus níveis regulados por outros fatores, nomeadamente a PTH sérica, e mesmo na presença de deficiência de vitamina os seus níveis podem ser normais ou mesmo elevados devido a um mecanismo de feedback [12]. Outro motivo para a utilização de 25(OH)D para medição dos níveis de vitamina D é que a maioria dos tecidos periféricos, incluindo o osso, têm a capacidade de converter 25OHD a 1,25(OH)₂D e, assim, cobrir as necessidades locais [6].

Tal como já referido, a vitamina D desempenha um papel fulcral na homeostasia do fósforo e do cálcio e, portanto, na saúde óssea. Baixos níveis de 25(OH)D levam a hiperparatiroidismo secundário, aumento do turnover ósseo e perda óssea progressiva, pelo que o intervalo ideal dos níveis de 25(OH)D é aquele que permita que os níveis de PTH sejam mínimos e a absorção de cálcio seja máxima [13].

Embora estes valores não sejam consensuais, geralmente considera-se deficiência de vitamina D quando 25(OH)D <20 ng/mL (ou 50nmol/L) e insuficiência de vitamina D quando 25(OH)D está entre 21-30 ng/mL (ou 50 -75 nmol/L) [15].

A determinação da 25(OH)D não se realiza por rotina, mas deve ser considerada nas populações de risco, nomeadamente idosos, pessoas institucionalizadas e mulheres pós-menopausa [4].

A vitamina D e o envelhecimento

O envelhecimento é um processo biológico complexo que leva à deterioração geral dos vários órgãos e sistemas, aumentando o risco de desenvolver várias patologias [17].

Há diversos fatores que contribuem para a maior prevalência de deficiência de vitamina D nos idosos (Tabela 1).

↓ produção cutânea de vitamina D	• ↓ 7-deidrocolesterol
	• ↓ exposição solar
↓ ingestão de vitamina D	• Alterações na dieta
↓ produção renal de 1,25(OH) ₂ D	• Declínio da função renal
↓ biodisponibilidade da 25(OH)D	• ↑ massa gorda

Tabela 1 Alterações do metabolismo da vitamina D decorrentes do envelhecimento e suas causas.

Em primeiro lugar há uma diminuição da produção cutânea de vitamina D após exposição a radiação UVB devido a alterações atróficas da pele [6], com redução da concentração de 7-deidrocolesterol na epiderme, resultando numa diminuição de 50% na formação de pré-vitamina D3 [9]. Outro fator a considerar é a diminuição da exposição solar por alterações no estilo de vida dos idosos, tais como redução das atividades no exterior por maiores dificuldades na mobilidade, falta de transportes e isolamento social e ainda utilização de vestuário que cobre mais a pele [6,8].

Outro fator a considerar é o aumento da gordura corporal com a idade. O aumento da massa gorda leva a que exista um maior volume de distribuição para a 25(OH)D, que é lipossolúvel, e conseqüentemente a uma diminuição da sua biodisponibilidade [8].

Existe também diminuição da produção renal de 1,25(OH)₂D como consequência do declínio da função renal [6]. Com a diminuição da função renal relacionada com a idade, há uma diminuição de 1 α -hidroxilase. Observa-se uma relação inversa entre os níveis séricos de 1,25(OH)₂D e a creatinina sérica e a taxa de filtração glomerular [9].

Por fim, a dieta dos idosos também se torna menos variada, com menor conteúdo de vitamina D [6].

Adicionalmente à diminuição de vitamina D, o envelhecimento parece também conduzir a alterações na ação da vitamina D, nomeadamente alterações no recetor da vitamina D. Tem sido relatada uma diminuição na expressão do recetor da vitamina D no osso, intestino e músculo com o aumento da idade. Há vários fatores que influenciam a expressão do recetor da vitamina D e que variam com a idade. Os estrogénios e a hormona de crescimento estimulam a expressão do recetor mas os seus níveis séricos diminuem com a idade. Em contrapartida, o TNF- α diminui a expressão do recetor e os seus níveis séricos aumentam com a idade [8].

Consequências da deficiência de vitamina D no idoso

Osteoporose e osteomalácia

A vitamina D, tal como já referido, tem um papel fulcral no metabolismo do cálcio e do fósforo (figura 2), assegurando níveis adequados destes minerais para as funções metabólicas e mineralização óssea. A $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ aumenta a eficiência da absorção intestinal de cálcio, através da sua ligação ao recetor da vitamina D, presente nas células do epitélio duodenal, levando à síntese de proteínas que se ligam ao cálcio e regulando o transporte ativo de cálcio, e também aumenta a absorção intestinal de fósforo. A vitamina D tem igualmente ação no rim, estimulando a reabsorção de cálcio e modificando a reabsorção renal de fósforo através da síntese de FGF23 (fibroblast growth factor 23), uma proteína que aumenta a excreção renal de fósforo [10,18].

Outro papel da $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ é o controlo da osteoclastogénese e da reabsorção óssea através da modulação do gene que codifica o RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) presente nos osteoblastos. A este nível a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ é reconhecida pelo seu recetor e leva a um aumento da expressão do RANKL, que, por sua vez, vai ligar-se ao recetor RANK presente nos pré-osteoclastos induzindo a sua maturação em osteoclastos maduros, o que favorece a reabsorção do cálcio e do fósforo dos ossos, contribuindo para a manutenção da homeostasia do cálcio e fósforo [7].

Indiretamente, a vitamina D influencia o metabolismo fosfocálcico através da regulação dos níveis de PTH. As glândulas paratiroides possuem a enzima 1α -hidroxilase e a produção de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ pode inibir a síntese de PTH. A deficiência de vitamina D está associada a menor concentração de cálcio, um estímulo que aumenta os níveis de PTH [19]. O aumento da PTH leva a aumento do número e da atividade dos osteoclastos. Os osteoclastos reabsorvem osso através da degradação enzimática da matriz de colagénio e secreção de ácido

clorídrico, libertando cálcio e fósforo para o espaço extracelular. O resultado é um aumento da porosidade do esqueleto, deficiente mineralização óssea, diminuição da densidade mineral óssea, podendo levar ao desenvolvimento de osteoporose [13].

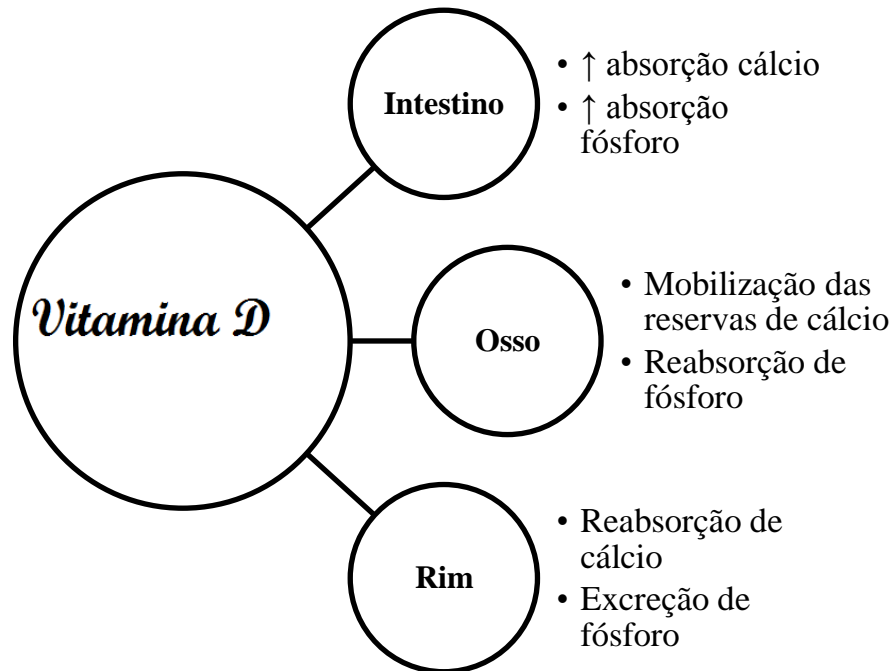


Figura 2: Papel da vitamina D no metabolismo do cálcio e do fósforo.

O envelhecimento, só por si, leva a uma diminuição da atividade dos osteoblastos e dos osteoclastos, o que leva a uma alteração do osso cortical, contribuindo para o maior risco de osteoporose nos idosos [20]. De fato, a osteoporose é uma das doenças mais comuns na população idosa [9]. Esta doença afeta ambos os sexos, mas a sua prevalência é maior nas mulheres pós-menopausa, devido ao declínio significativo na massa óssea e a alterações na arquitetura óssea, que ocorrem como consequência de alterações hormonais, nomeadamente deficiência de estrogénios [21], que afeta principalmente o osso trabecular [20]. Com o envelhecimento progressivo da população é provável que a osteoporose se torne ainda mais prevalente no futuro, pelo que os custos associados a esta doença irão provavelmente aumentar. Devido à elevada prevalência de osteoporose, gravidade da doença e elevados

custos associados às fraturas osteoporóticas, são necessários métodos eficazes para prevenir ou reduzir quedas e fraturas na população idosa [21]. A vitamina D e o cálcio têm sido utilizados para tentar combater este problema de saúde há quase 30 anos [9].

Quando os níveis de 25(OH)D são inferiores a cerca de 10 ng/ml (25 nmol/l), a osteomalacia está frequentemente presente [13]. A osteomalacia é uma doença em que existe deficiente mineralização da matriz de colagénio causando redução do suporte estrutural do esqueleto e aumento do risco de fratura [19].

Ao contrário dos doentes com osteoporose, os doentes com osteomalacia queixam-se frequentemente de dores ósseas. A dor pode ser induzida no exame físico através da aplicação de pressão no esterno ou face anterior da tíbia [13]. Outros sintomas incluem fraqueza muscular, principalmente dos músculos proximais, e dificuldade a andar [22]. Os doentes com osteomalacia são frequentemente mal diagnosticados como tendo fibromialgia, síndrome da fadiga crónica ou miosite, e tratados erradamente com AINEs [13]. Radiologicamente observam-se pseudofraturas, sendo visível uma linha radiotransparente através do córtex do osso muitas vezes acompanhada de esclerose marginal [22].

Fraqueza muscular e quedas

O envelhecimento acompanha-se de perda de massa muscular [23]. Vários estudos apoiam a hipótese que a deficiência de vitamina D contribui para a fraqueza muscular relacionada com a idade [13].

Essa hipótese pode ser explicada pelos múltiplos efeitos que a vitamina D tem na saúde muscular [19]. O recetor de vitamina D já foi identificado no tecido muscular e níveis séricos de 25(OH)D diminuídos têm sido associados a miopatia reversível em doentes com osteomalacia [13].

A vitamina D estimula a captação de fosfato inorgânico pelas células musculares, processo fundamental para a produção de compostos energéticos com fosfato, como o ATP e CK, essenciais para a contração muscular. Para além disso, certos recetores da vitamina D presentes na membrana celular são essenciais para a distribuição e regulação do cálcio intracelular [6]. Existem também evidências que a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ regula a transcrição genética e promove a síntese proteica [19].

Assim, a deficiência de vitamina D causa diminuição do teor de actomiosina das miofibrilhas, redução do conteúdo de cálcio das mitocôndrias, redução da captação de cálcio para o retículo sarcoplasmático e baixo nível sérico das enzimas musculares [16].

Clinicamente, a deficiência de vitamina D associa-se a dor muscular difusa, fraqueza muscular, predominantemente nos músculos proximais e redução da rapidez dos movimentos. Isto é causado por atrofia muscular, principalmente das fibras musculares de tipo II. A fraqueza muscular proximal também pode ser causada pela hipofosfatémia resultante do hiperparatiroidismo secundário [19]. A vitamina D também diminui marcadores inflamatórios, como IL-12, e a sua deficiência pode resultar num aumento das citocinas pró-inflamatórias que podem ter impacto na força e performance musculares [24].

Um estudo randomizado realizado por Cegilia et al [25] estudou 21 idosas com problemas de mobilidade e níveis basais de $25(\text{OH})\text{D}$ entre 22,5 e 60 nmol/L, às quais foi administradas 4000 IU de vitamina D3 por dia, para determinar se a suplementação com vitamina D aumenta a massa muscular e a quantidade de recetores de vitamina D no músculo, tendo sido observado um aumento de 30% nos recetores de vitamina D mionucleares e um aumento de 10% no tamanho das fibras musculares.

A principal consequência decorrente da fraqueza muscular observada nos idosos é a ocorrência de quedas. As quedas são um problema de particular importância nos idosos, uma

vez que muitas das fraturas relacionadas com a osteoporose têm a sua origem numa simples queda [26].

A deficiência de vitamina D contribui para a ocorrência de quedas ainda por outro mecanismo para além da fraqueza muscular, uma vez que a vitamina D tem efeitos benéficos na estabilidade postural, contribuindo para melhoria do equilíbrio [7].

Algumas evidências sugerem que níveis adequados de vitamina D podem reduzir o risco de fratura em cerca de 20%, devido à contribuição dos diversos mecanismos atrás mencionados [16].

Uma revisão sistemática e meta-análise analisou 26 estudos, de qualidade moderada, com 45783 participantes, a maioria dos quais eram mulheres idosas, observando que a vitamina D estava associada a uma redução estatisticamente significativa do risco de quedas, sendo esta associação mais proeminente em pessoas que tinham deficiência de vitamina D de base e em estudos no qual se administrava cálcio concomitantemente com a vitamina D [27].

Cancro

A vitamina D é uma das hormonas mais potentes na regulação do crescimento celular, sendo importante para a maturação celular, diferenciação, apoptose e inibição da proliferação[13,16].

O recetor da vitamina D encontra-se presente em vários tipos de células cancerígenas, nomeadamente células dos cancros da mama, cólon, próstata, osteossarcomas, melanoma e leucemia, respondendo aos efeitos antiproliferativos da 1,25(OH)₂D [6,13].

Alguns dados sugerem que a 1,25(OH)₂D ajuda a prevenir a progressão de cancro através da redução da angiogénese, aumento da diferenciação celular, apoptose de células cancerígenas e redução da proliferação celular e da metastização [13]. Adicionalmente, a

vitamina D atua indiretamente nas células cancerígenas através da regulação do sistema imunológico e modificando a expressão de fatores de crescimento [28].

Desde 1941 que se constatou que as pessoas que viviam em latitudes mais elevadas nos EUA tinham maior risco de câncros da mama, do cólon e da próstata. Esta observação passou despercebida até aos anos 80, quando Garland et al reportaram maior risco de cancro da mama e do cólon nas pessoas que viviam em latitudes mais elevadas nos Estados Unidos. Atualmente existe evidência que sustenta a ligação entre maior exposição solar e menor incidência de vários câncros. Tais estudos ecológicos são uma forma de evidência fraca, especialmente porque a latitude nem sempre é um forte indicador dos níveis de 25(OH)D[13].

Foram igualmente realizados vários estudos de caso-controlo, prospetivos e retrospectivos que mostraram uma associação inversa entre a concentração sérica de 25(OH)D e vários tipos de cancro, nomeadamente do cólon, da mama e da próstata, tendo-se observado também que níveis menores de 25(OH)D estavam associados a maior mortalidade por estes câncros [19].

As células do cólon, tanto normais como malignas, expressam 1α -hidroxilase e assim podem converter 25(OH)D a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ localmente. Em doentes com risco aumentado de cancro do cólon, a 25(OH)D reduz a proliferação das células epiteliais do cólon. De igual modo, as células do cancro da próstata também expressam 1α -hidroxilase. Tanto a 25(OH)D como a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ inibem a multiplicação e o crescimento das células cancerígenas da próstata. Estudos epidemiológicos mostraram que o polimorfismo do gene que codifica o recetor da vitamina D influencia o risco de cancro prostático [6].

Existem vários estudos observacionais prospetivos e retrospectivos que reportaram diminuições de 50% ou mais no risco de carcinoma do cólon e próstata quando os níveis de 25(OH)D eram superiores a 20 ng/ml (50 nmol/l) ou quando existe um aumento na ingestão de vitamina D [13].

Um estudo comparou 149 doentes com cancro da próstata com 566 controlos numa coorte de cerca de 19000 homens e mostrou que os níveis de 25(OH)D estavam inversamente relacionados com o risco de cancro e concluiu que os baixos níveis de vitamina D estavam associados a um desenvolvimento mais precoce do cancro e doença mais agressiva [28].

O tecido mamário expressa o recetor da vitamina D e tanto a concentração de vitamina D como variações genéticas do recetor da vitamina D podem afetar o risco de desenvolver cancro da mama. A 1,25(OH)₂D aumenta a diferenciação das linhas celulares do cancro da mama em humanos [6].

Um estudo RCT de Lappe et al. [29], realizado em mulheres pós-menopáusicas que receberam suplementação com 1100 UI de vitamina D3 e cálcio, conclui que melhorar os níveis de cálcio e vitamina D reduz substancialmente o risco de todo o tipo de cancro em mulheres na pós-menopausa.

Diabetes mellitus tipo 2

A diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma das doenças crónicas mais comuns, particularmente na população idosa, e as suas complicações têm-se tornado numa das maiores causas de morbilidade e mortalidade em todo o mundo. O desenvolvimento de DM2 envolve deficiente função das células β pancreáticas, resistência à insulina e inflamação [30].

A vitamina D tem sido ligada a um aumento do risco de desenvolver diabetes [31]. A vitamina D é importante para a produção e secreção de insulina, tendo já sido identificada a presença de 1 α -hidroxilase e do recetor da vitamina D nas células β pancreáticas [30]. Adicionalmente, a vitamina D aumenta a sensibilidade à insulina por aumento da expressão do recetor de insulina [32].

As primeiras observações que associaram a vitamina D à DM2 nos humanos vieram de estudos que comprovaram que tanto indivíduos saudáveis como diabéticos apresentavam variações sazonais no controlo glicémico [30], com níveis mais baixos de hemoglobina A1c no verão [6].

Mitri et al [33] realizou uma revisão sistemática e meta-análise e identificou 8 estudos prospetivos e 11 RCTs, tendo observado que indivíduos com concentrações mais elevadas de 25(OH)D (> 25 ng/ml) tinham um risco de desenvolver DM2 significativamente menor quando comparados com indivíduos com concentrações de 25(OH)D menores que 14 ng/ml e que consumo de vitamina D superior a 500 UI por dia diminuía o risco de desenvolver diabetes em 13% quando comparado com consumo diário de vitamina D inferior a 200 UI.

Doença Cardiovascular

Globalmente, a doença cardiovascular (DCV) é a principal causa de morte. Em 2005, a DCV foi responsável por cerca de 30% das mortes em todo o mundo. A DCV inclui várias doenças como doença arterial coronária, doença arterial periférica, doença cerebrovascular e insuficiência cardíaca congestiva [16]. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de DCV são hipertensão arterial, obesidade, dislipidémia e diabetes mellitus [34].

Há múltiplas evidências que a 1,25(OH)₂D exerce efeitos fisiológicos importantes nos cardiomiócitos, células do músculo liso e endotélio vascular [16], tendo já sido identificada a presença do recetor da vitamina D nestes tecidos [19].

Doença Cardiovascular	Efeitos da vitamina D
Aterosclerose	<ul style="list-style-type: none"> • Inibição da captação de colesterol pelos macrófagos • Inibição da formação de células espumosas • ↓ músculo liso vascular • ↓ moléculas de adesão nas células endoteliais • Inibição da libertação de citocinas
Insuficiência cardíaca congestiva	<ul style="list-style-type: none"> • Regulação da contractilidade cardíaca através do cálcio • Prevenção da doença arterial coronária
Hipertensão arterial	<ul style="list-style-type: none"> • Regulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona • Efeito nefroprotetor • Melhoria da função endotelial • Proteção contra a calcificação vascular • ↓ da PTH

Tabela 2: Papel da vitamina D na prevenção da doença cardiovascular

A doença arterial coronária é o resultado da acumulação de placas de ateroma nas paredes das artérias coronárias, responsáveis pelo fornecimento de oxigénio e nutrientes ao miocárdio. Após vários anos de progressão as placas ateromatosas podem romper e interromper o fluxo sanguíneo coronário [35]. A vitamina D parece proteger contra a aterosclerose através da inibição da captação de colesterol pelos macrófagos e da inibição da formação de células espumosas, redução da proliferação do músculo liso vascular, redução da expressão de moléculas de adesão nas células endoteliais e inibição da libertação de citocinas dos linfócitos [19].

A doença arterial coronária é também uma das principais causas de insuficiência cardíaca congestiva, uma doença que se caracteriza pela incapacidade do coração fornecer um fluxo sanguíneo adequado aos tecidos periféricos. Níveis muito baixos de calcitriol têm sido encontrados em doentes com insuficiência cardíaca avançada [35].

Adicionalmente, a vitamina D também influencia a contratilidade cardíaca através da regulação dos níveis de cálcio, pelo que a deficiência de vitamina D pode originar disfunção do miocárdio e insuficiência cardíaca, com risco aumentado de morte súbita [7].

Vários estudos demonstraram que a vitamina D tem efeito significativo na diminuição da pressão sistólica em doentes hipertensos [16]. Os possíveis mecanismos que explicam esta associação são a inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona, efeito nefroprotetor, melhoria da função endotelial, proteção contra a calcificação vascular e, indiretamente, a diminuição da PTH, uma vez que o hiperparatiroidismo está associado a pressão arterial mais elevada [10,34,36].

Estudos ecológicos mostram que os afro-americanos, que têm maior risco de deficiência de vitamina D, têm igualmente maior risco de hipertensão arterial e doenças cardiovasculares [13].

Doenças neurológicas

Existe um número crescente de evidências que sugerem um papel da vitamina D no desenvolvimento cerebral e neuroprotecção [37]. Os recetores da vitamina D estão presentes numa grande variedade de células, incluindo os neurónios e as células da glia [38]. De igual modo, tanto 1 α -hidroxilase como a 24-hidroxilase estão presentes no cérebro, pelo que o sistema nervoso central possui todo o material enzimático necessário para produzir localmente 1,25(OH)₂D [39].

A vitamina D pode ajudar a prevenir a neurodegeneração por várias vias (figura 3): (1) estimulação da neurogénese; (2) regulação da síntese de fatores neurotróficos, tais como o NGF (*nerve growth factor*) e GDNF (*glial cell line-derived neurotrophic factor*), fundamentais nos processos de diferenciação e sobrevivência celular; (3) importante papel nas

vias de desintoxicação cerebral através da redução do cálcio celular, inibição da síntese de iNOS (*inducible nitric oxide synthase*), uma enzima responsável pela produção de óxido nítrico, que, em concentrações elevadas, danifica os neurónios e oligodendrócitos, e ainda aumento dos níveis de glutathione, um antioxidante; (4) aumento da remoção por fagocitose das placas de β -amilóide através da estimulação dos macrófagos; (5) redução da citotoxicidade induzida pela amiloide e apoptose nos neurónios corticais; (6) inibição do dano autoimune no sistema nervoso através da sua ação imunossupressora; (7) diminuição do risco de disfunção vascular e AVC bem como de atrofia cerebral [38,40,41].

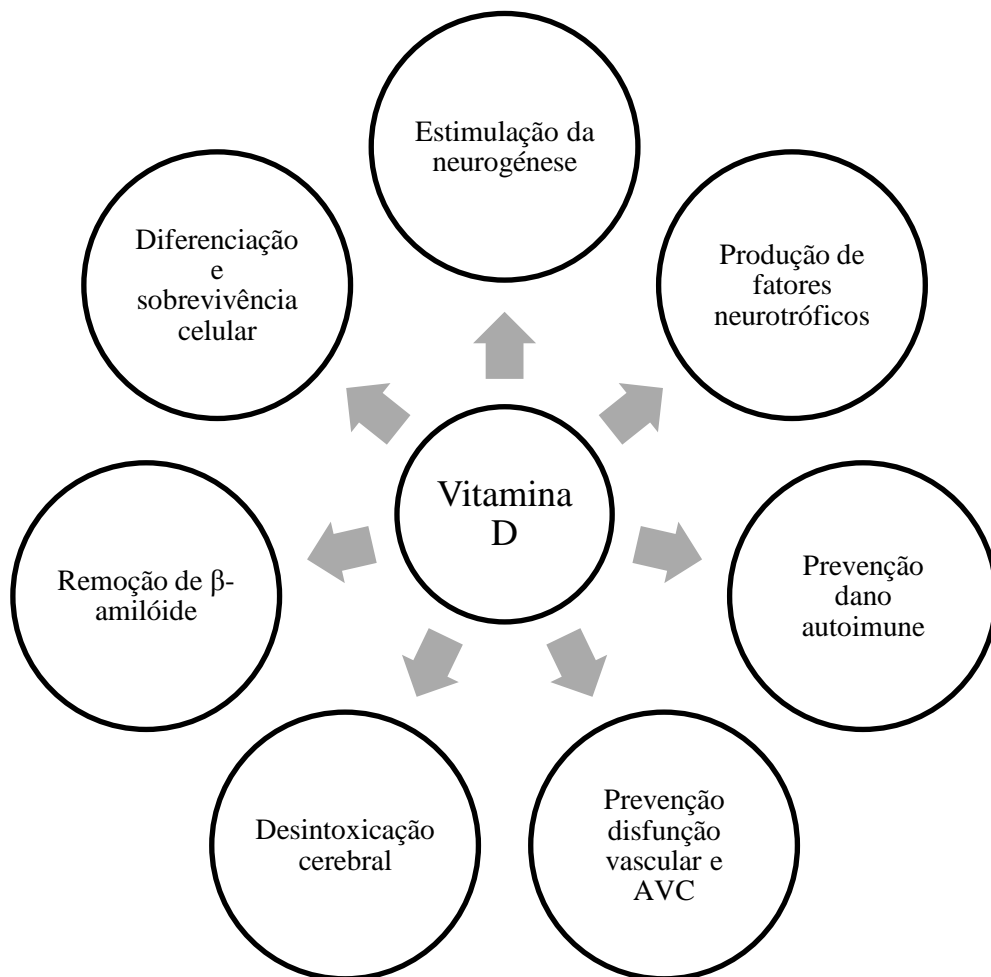


Figura 3: Efeitos da vitamina D no Sistema Nervoso Central

A associação da baixa concentração de 25(OH)D com doença de Alzheimer e demência já foi descrita tanto na Europa como nos EUA [37]. Mais de 10% das pessoas com

mais de 65 anos e cerca de 50% dos idosos acima dos 85 anos desenvolvem demência, sendo a maioria desses casos (60 a 70%) por doença de Alzheimer, uma doença neurodegenerativa de evolução insidiosa, causada por uma interação complexa entre fatores genéticos e ambientais[39]. A maioria das pessoas com demência sofre de sintomas neuropsiquiátricos limitantes progredindo para dependência total e eventualmente morte. Assim, esta doença requer cuidados consideráveis, particularmente nas fases mais avançadas, pelo que interfere não apenas na qualidade de vida dos doentes mas também dos seus familiares. Alguns medicamentos, como o donepezilo, proporcionam uma melhoria modesta dos sintomas durante um curto período de tempo, mas não existe tratamento para prevenção ou mudança da história natural da doença [37].

Um estudo realizado nos EUA revelou que indivíduos com 25(OH)D <50 nmol/L tinham mais do dobro de probabilidade do que aqueles com concentrações ≥ 50 nmol/L de ter demência, mesmo após correção para idade, raça, sexo, IMC e educação. De forma semelhante, vários estudos transversais europeus e americanos sugerem ligação entre deficiência de vitamina D e má função cognitiva. O risco de déficit cognitivo foi até 4 vezes maior nos indivíduos com deficiência severa de vitamina D (25(OH)D <25 nmol/L) quando comparados com aqueles com 25(OH)D ≥ 75 nmol/L. A grande limitação dos estudos transversais e caso-controlo é não garante relação de causalidade, uma vez que tais associações podem ser resultado da progressão da doença, já que os doentes em estados mais avançados da doença têm alterações dietéticas e redução de atividades no exterior, reduzindo as concentrações de 25(OH)D [37].

Para colmatar essa limitação têm sido realizados alguns estudos prospetivos. Um estudo realizado em idosos italianos mostrou que indivíduos idosos com baixos níveis de 25(OH)D tiveram um risco relativo maior de declínio cognitivo substancial ao longo de um período de 6 anos e que esta associação se manteve após o ajuste para possíveis fatores de

confusão [38]. Noutro estudo realizado nos Estados Unidos foi observada uma forte associação entre concentrações de $25(\text{OH})\text{D} < 50 \text{ nmol/L}$ e o risco de todas as causas de demência e doença de Alzheimer, associação que se manteve após ajuste para potenciais fatores de confusão e após a exclusão dos casos de demência que ocorreram no primeiro ano de seguimento [40].

Infeções

Há cada vez mais evidências que a vitamina tem um papel central no sistema imunitário [16], tendo já sido verificada a presença do recetor da vitamina D nos macrófagos e células dendríticas. Tanto os macrófagos como as células dendríticas são também capazes de produzir $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ localmente, uma vez que expressam 1α -hidroxilase [30]. A expressão do gene do recetor da vitamina D e da 1α -hidroxilase pelos macrófagos aumenta após interação com antígenos patogénicos [7]. De facto, nestas células a regulação da 1α -hidroxilase parece ser realizada principalmente por mediadores inflamatórios como interferão- γ e lipopolissacarídeos [30].

A $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ tem diversos efeitos no sistema imunitário: (1) impede a produção excessiva de citocinas inflamatórias, (2) induz a diferenciação de monócitos a macrófagos, aumenta a atividade dos macrófagos e facilita a sua atividade citotóxica, (3) estimula os neutrófilos e as células NK (natural killers) e (4) aumenta a produção de peptídeos com ação antimicrobiana pelo epitélio do trato respiratório superior [7,16].

A vitamina D estimula ainda a produção de catelicidina, um peptídeo que faz parte do sistema imunitário, incumbido de fornecer uma resposta de primeira linha à tentativa de penetração de microrganismos, como vírus, bactéria, fungos e parasitas [7].

Desde modo, a vitamina D melhora a imunidade inata contra várias infecções, especialmente infecções virais do trato respiratório superior, tuberculose e *influenza* [19].

A vitamina D através dos seus efeitos imunomoduladores regula a resposta inflamatória pulmonar e, simultaneamente, melhora os mecanismos de defesa inatos contra os patogênicos respiratórios. As concentrações séricas de 25(OH)D estão inversamente relacionadas com a frequência das infecções do trato respiratório superior, muito frequentes nos idosos. Esta relação é mais evidente nos indivíduos com comorbilidades e, no inverno, quando os níveis de 25(OH)D são inferiores a 30 ng/ml [7].

Síndrome da fragilidade

O Síndrome da fragilidade é um fenótipo multidimensional de perda de saúde e declínio da função física resultando num aumento da vulnerabilidade a consequências adversas para a saúde na presença de fatores de *stress* físico, como doença ou internamento hospitalar [42,43]. Caracteriza-se por sarcopenia, fraqueza, cansaço, lentidão de movimentos e atividade física reduzida [14]. Cerca de 20 a 30% dos idosos a partir dos 75 anos são considerados frágeis e essa percentagem aumenta com a idade [43]. Estima-se que esta prevalência seja ainda maior nos idosos com diabetes ou outras doenças crónicas debilitantes. A fragilidade está associada com um aumento do risco de quedas, hospitalização e incapacitação [42]. Reconhece-se também que a fragilidade está fortemente relacionada com a mortalidade [44].

Investigações recentes sugerem a vitamina D como um possível fator etiológico no desenvolvimento da síndrome de fragilidade [43]. Esta associação vem de encontro aos já mencionados efeitos da vitamina D na saúde músculo-esquelética, uma vez que a deficiência de vitamina D tem sido associada com sarcopenia, fraqueza muscular, má performance física

e aumento do número de quedas, sendo que todos estes fatores podem acelerar o desenvolvimento da síndrome de fragilidade [24].

Por outro lado, há também quem defenda que a deficiência de vitamina D não é a causa da fragilidade mas sim a consequência, uma vez que os doentes com mau estado de saúde ou fragilidade passam menos tempo no exterior devido a uma menor atividade geral, limitando a produção de vitamina D na pele sob a radiação solar, que é o maior determinante dos níveis 25(OH)D. Para além disso, as células cutâneas senescentes têm uma capacidade limitada de produção de vitamina D. Pode-se assumir que indivíduos com células cutâneas senescentes têm também células senescentes noutros tecidos e portanto têm maior risco de mau estado de saúde e fragilidade. Tanto a menor exposição solar como a senescência das células cutâneas pode explicar os menores níveis de 25(OH)D em doente com pior estado de saúde [44].

Assim, e tendo em conta a ausência de estudos epidemiológicos que estabelecessem uma relação clara e independente entre a vitamina D e a fragilidade, foi realizado um estudo prospetivo em 4203 homens australianos entre os 70 e 88 anos, de modo a tentar averiguar se as concentrações de 25(OH)D estão relacionadas com o síndrome de fragilidade e a mortalidade. Verificou-se que homens idosos com níveis de vitamina D <50 nmol/L têm quase 2 vezes mais probabilidade de ser frágeis que aqueles com níveis de vitamina D > 80 nmol/L e que, para os homens idosos que não têm fragilidade de base e têm níveis baixos de vitamina D, há um risco superior a 50% de se tornarem frágeis em 5 anos. A hipovitaminose D também é um preditor independente de mortalidade, independentemente da fragilidade ou outras comorbilidades. Para testar a possibilidade que doença prévia pode levar a diminuição da atividade exterior e conseqüentemente deficiência de vitamina D (causalidade reversa), foi repetida a análise com exclusão dos homens que morreram nos primeiros 6 meses. A associação da deficiência de vitamina D com a mortalidade manteve-se, sugerindo que a

hipovitaminose D pode ser um fator de risco em vez dum epifenómeno deste desfecho adverso. Deste modo conclui-se que a hipovitaminose D está associada com a fragilidade e é um preditor da incidência da fragilidade e da mortalidade nos idosos do sexo masculino [24].

Tratamento e prevenção da deficiência de vitamina D

É difícil definir qual a quantidade de vitamina D que é necessário ingerir diariamente para manter as concentrações séricas de 25(OH)D dentro de níveis adequados, uma vez que a dieta não é a única fonte deste nutriente. O ideal seria poder quantificar a contribuição relativa da exposição solar para os níveis globais de 25(OH)D, no entanto isso não é possível pois existem diversos fatores que interferem com a exposição solar, nomeadamente pigmentação da pele, fatores genéticos, latitude, uso de protetor solar, diferenças culturais no modo de vestir, entre outros, e que não podem ser medidos e controlados nos estudos de investigação e, em alguns casos, não são completamente compreendidos. Assim, a melhor abordagem parece ser considerar condições de mínima exposição solar. Tendo isso em atenção a IOM determinou que 600 UI diárias de vitamina D satisfazem as necessidades da população geral, nos EUA e Canadá, no entanto os idosos com mais de 70 anos parecem precisar de 800 UI diárias devido às alterações próprias da idade [12].

A DGS, numa circular informativa publicada em 2008, aconselha a suplementação com cálcio (1000 a 1200 mg diários) e vitamina D (700 a 800 IU diárias, por via oral) dos idosos a partir dos 65, devido ao seu risco acrescido de fratura [45].

A suplementação pode ser realizada com qualquer um dos precursores da vitamina D: o colecalciferol (vitamina D3, a forma animal natural) ou o ergocalciferol (vitamina D2, derivado das plantas). Vários estudos apontam para que estas 2 vitaminas sejam equivalentes; observa-se de facto um aumento dos níveis séricos de 25(OH)D semelhante com ambas,

sugerindo uma absorção equivalente. A diferença parece estar nos níveis de vitamina D após o término do tratamento. Demonstrou-se que, apesar do aumento dos níveis séricos de 25(OH)D ser semelhante após 3 dias, nos doentes tratados com vitamina D3, os níveis séricos de 25(OH)D continuam a aumentar atingindo valores máximos após 14 dias, enquanto que nos doentes tratados com vitamina D2 os níveis séricos de 25(OH)D caem rapidamente e ao 14º dia estes valores são idênticos aos observados antes do tratamento [4].

A *Endocrine Society* recomenda que o tratamento da deficiência de vitamina D, em adultos, seja realizado com uma dose de 50.000 UI semanais de vitamina D2 ou vitamina D3, durante 8 semanas, ou a dose equivalente de 6000 UI por dia de vitamina D2 ou D3, de modo a atingir concentrações sanguíneas de 25(OH)D superiores a 30 ng/ml, seguido de terapia de manutenção de 1500 a 2000 UI diariamente [11].

Em Portugal existem no mercado 5 formas ativas para suplementação de vitamina D: colecalciferol, calcitriol, alfacalcidol, calcifediol e paricalcitol. O calcitriol (Rocaltrol®) é considerado a forma mais ativa da vitamina D e é usada por via oral (cápsulas) ou IV em doses que variam entre 0,25 a 2 mg/dia. O colecalciferol (Vigantol®) existe na forma de frasco conta-gotas, na dose de 0,5 mg/ml, e é usado tratamento da hipocalcemia associada a situações de raquitismo e osteomalácia, em doses que podem ir a 5 mg/dia, por via oral, até serem conseguidas concentrações de cálcio normais e após tratamento intravenoso com sais de cálcio e também se utiliza para prevenir o défice de vitamina D nos bebés até 1 ano de idade. O calcifediol (Dedrogyl®) é um metabolito do colecalciferol usado nos défices de vitamina D, com o tratamento limitado a 7 dias, salvo casos excepcionais, igualmente disponível em frasco conta-gotas com dosagem de 0,15 mg/ml. O alfacalcidol (Etalpa®) é usado nas situações que se manifestem por carência de vitamina D, osteodistrofia renal, hipoparatiroidismo e raquitismo, podendo ser utilizado por via oral nas formas líquida (frasco conta-gotas) ou sólida (cápsulas). Por fim, o paricalcitol (Zemplar®) está indicado na

prevenção e tratamento do hiperparatiroidismo secundário resultante da insuficiência renal crónica [46].

A intoxicação por vitamina D é um evento muito raro, que pode ocorrer com doses superiores a 20000 UI por dia, durante um longo período de tempo ou com um nível de 25(OH)D do soro superior a 200 ng/ml. Níveis séricos de 25(OH)D superiores a 50 ng/ml foram associados a um aumento das taxas de mortalidade [9].

O uso da vitamina D no tratamento e prevenção de variadas doenças parece ser uma perspectiva futura interessante. No entanto, como a função primária da vitamina D é a modulação do metabolismo cálcico, o uso de análogos para o tratamento de outras condições para além da osteoporose e osteomalacia pode levar a hipercalcémia ou outros efeitos adversos indesejados. Desenvolver ligandos do VDR com potencial calcémico atenuado é um desafio difícil. Mais de 1000 ligandos do VDR com várias atividades biológicas foram desenvolvidos. Análogos capazes de regular a proliferação, diferenciação celular, tensão arterial e imunomodulação enquanto mantêm a homeostasia do cálcio têm interesse particular como tratamento potencial das doenças não ósseas no futuro [5].

Discussão e Conclusão

A deficiência de vitamina D é de facto um problema global, particularmente prevalente e preocupante na população idosa, uma população em crescimento nos tempos atuais, principalmente nos países desenvolvidos.

A vitamina D tem múltiplas ações em diversos órgãos e tecidos, o que justifica o seu papel na fisiopatologia de várias patologias. Destaca-se o seu papel na regulação do metabolismo fosfo-cálcico determinante no desenvolvimento de osteoporose e osteomalácia, a inibição da renina e proteção contra a aterosclerose que diminuem o risco de desenvolver

doenças cardiovasculares, os seus efeitos anti-proliferativos já observados em diversos tipos de cancro, os seus efeitos imunomoduladores que diminuem o risco de infeções e o seu efeito na prevenção da neurodegeneração. Adicionalmente, parece também ter um papel importante no desenvolvimento do síndrome da fragilidade, situação muito frequente nos idosos e que predispõe ao desenvolvimento de outras doenças.

Muitas das evidências que relacionam a vitamina D com essas patologias têm origem em estudos ecológicos ou retrospectivos, dos quais não se pode inferir uma relação causal. Esta impossibilidade deriva da hipótese que os indivíduos doentes saem menos de casa e têm pior alimentação e portanto a deficiência de vitamina D seria uma consequência da doença e não a sua causa.

Também é difícil retirar conclusões claras acerca do efeito da suplementação com vitamina D, uma vez que muitos dos ensaios clínicos realizados usam suplementos de vitamina D associada a cálcio.

Uma forma simples e barata de prevenir a deficiência de vitamina D é um aumento da exposição solar. No entanto, isto também acarreta alguns riscos, nomeadamente desenvolvimento de cancro da pele e também é complicado nos doentes institucionalizados ou nos idosos com dificuldades de mobilidade.

A suplementação é uma alternativa eficaz e relativamente segura e que deve ser considerada nos idosos, nomeadamente para a prevenção de osteoporose, quedas e consequentemente fraturas, um problema grave nos idosos, e que pode ter graves consequência, com um aumento muito marcado da morbilidade, com tempos de imobilização prolongados, e mesmo da mortalidade.

No futuro, a vitamina D poderá ser também utilizada para diminuir o risco de certas doenças, como cancro, DCV e infeções, e melhorar o seu prognóstico, nomeadamente no

grupo etário dos idosos, uma população particularmente frágil e na qual estas doenças são muito prevalentes.

Mais estudos, nomeadamente ensaios clínicos de grandes dimensões, serão necessários para melhor compreender os mecanismos de ação da vitamina D, o seu papel em inúmeras doenças e também quais as doses ideais de suplementação.

Ainda assim, e tendo em conta grande suscetibilidade dos idosos ao desenvolvimento desta deficiência vitamínica e de outras patologias, estes devem ser rastreados para averiguar a presença de deficiência de vitamina D. Deve também considerar-se a suplementação desta população de modo a prevenir esta deficiência e as suas consequências.

Referências Bibliográficas

1. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol. Elsevier Ltd*; 2013 Nov 12;1–8.
2. Santiago T, Rebelo M, Porto J, Silva N, Vieira J, Nascimento Costa JM. Hipovitaminose D em Doentes Internados num Serviço de Medicina Interna. *Acta Med Port. 2012;25(2):68–76.*
3. Pludowski P. 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(4):319–27.*
4. Alves M, Bastos M, Leitão F, Marques G. Vitamina D – importância da avaliação laboratorial. *Rev Port Endocrinol Diabetes e Metab. 2013;8(1):32–9.*
5. Jansen J, Haddad FS. High prevalence of vitamin D deficiency in elderly patients with advanced osteoarthritis scheduled for total knee replacement associated with poorer preoperative functional state. *Ann R Coll Surg Engl. 2013 Nov; 95(8):569–72.*
6. Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol (Oxf). 2005 Mar;62(3):265–81.*
7. Gueli N, Verrusio W, Linguanti a, Di Maio F, Martinez a, Marigliano B, et al. Vitamin D: drug of the future. A new therapeutic approach. *Arch Gerontol Geriatr. Elsevier Ireland Ltd; 2012;54(1):222–7.*

8. Oudshoorn C, van der Cammen TJM, McMurdo MET, van Leeuwen JPTM, Colin EM. Ageing and vitamin D deficiency: effects on calcium homeostasis and considerations for vitamin D supplementation. *Br J Nutr.* 2009 Jun;101(11):1597–606.
9. Gallagher JC. Vitamin D and Aging. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013;42(2):319–32.
10. Battault S, Whiting SJ, Peltier SL, Sadrin S, Gerber G, Maixent JM. Vitamin D metabolism, functions and needs: From science to health claims. *Eur J Nutr.* 2013 Mar; 52(2):429–41.
11. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari H, Gordon CM, Hanley D a, Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1911–30.
12. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del HB. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. 2011.
13. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* Mayo Foundation for Medical Education and Research; 2006 Mar; 81(3):353–73.
14. Pérez-López FR, Chedraui P, Fernández-Alonso AM. Vitamin D and aging: Beyond calcium and bone metabolism. *Maturitas.* 2011 May; 69(1):27–36.
15. Holick MF. Vitamin D: a d-lightful solution for health. *J Investig Med.* 2013;59(6):872–80.

16. Zittermann A, Gummert JF. Nonclassical vitamin D action. *Nutrients*. 2010 Apr; 2(4):408–25.
17. Lanske B, Razzaque MS. Vitamin D and aging: old concepts and new insights. *J Nutr Biochem*. 2007;18(12):771–7.
18. Vanderschueren D, Pye SR, O’Neill TW, Lee DM, Jans I, Billen J, et al. Active vitamin D (1,25-dihydroxyvitamin D) and bone health in middle-aged and elderly men: the European Male Aging Study (EMAS). *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Mar; 98(3):995–1005.
19. Wacker M, Holick MF. Vitamin D - effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients*. 2013 Jan; 5(1):111–48.
20. Geddes J, Inderjeeth C. Evidence for the treatment of osteoporosis with vitamin d in residential care and in the community dwelling elderly. *Biomed Res Int*. 2013;2013:1–13.
21. Jackson C, Gaugris S, Sen SS, Hosking D. The effect of cholecalciferol (vitamin D3) on the risk of fall and fracture: a meta-analysis. *Q J Med*. 2007 Apr;100(4):185–92.
22. Winzenberg T, Mei I Van Der. Vitamin D and the musculoskeletal health of older adults. *Aust Fam Physician*. 2012;41(3):92–9.
23. Dawson-Hughes B. Serum 25-hydroxyvitamin D and muscle atrophy in the elderly. *Proc Nutr Soc*. 2012 Feb; 71(1):46–9.

24. Wong YYE, Mc Caul KA, Yeap BB, Hankey GJ, Flicker L. Low vitamin D status is an independent predictor of increased frailty and all-cause mortality in older men: The health in men study. *J Clin Endocrinol Metab.* Elsevier Inc.; 2013 Sep;98(9):3821–8.
25. Ceglia L, Niramitmahapanya S, da Silva Morais M, Rivas D, Harris SS, Bischoff-Ferrari H, et al. A randomized study on the effect of vitamin D: supplementation on skeletal muscle morphology and vitamin D receptor concentration in older women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Dec;98(12):E1927–35.
26. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari H a, Gordon CM, Hanley D a, Heaney RP, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Apr;97(4):1153–8.
27. Murad MH, Elamin KB, Abu Elnour NO, Elamin MB, Alkatib A a, Fatourehchi MM, et al. Clinical review: The effect of vitamin D on falls: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Oct;96(10):2997–3006.
28. Tuohimaa P. Vitamin D, aging, and cancer. *Nutr Rev.* 2008 Oct;66(Suppl 2):S147–52.
29. 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.
30. Chagas CEA, Borges MC, Martini LA, Rogero MM. Focus on vitamin D, inflammation and type 2 diabetes. *Nutrients.* 2012 Jan;4(1):52–67.
31. Hanley D a, Cranney A, Jones G, Whiting SJ, Leslie WD, Cole DEC, et al. Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline statement from Osteoporosis Canada. *Can Med Assoc J.* 2010 Sep 7;182(12):E610–8.

32. Pilz S, van den Hurk K, Nijpels G, Stehouwer CD a, Van't Riet E, Kienreich K, et al. Vitamin D status, incident diabetes and prospective changes in glucose metabolism in older subjects: the Hoorn study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. Elsevier Ltd; 2012 Oct; 22(10):883–9.
33. Mitri J, Muraru MD, Pittas a G. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. *Eur J Clin Nutr*. Nature Publishing Group; 2011 Sep;65(9):1005–15.
34. Kienreich K, Tomaschitz A, Verheyen N, Pieber T, Gaksch M, Grübler MR, et al. Vitamin D and cardiovascular disease. *Nutrients*. 2013 Aug;5(8):3005–21.
35. Zittermann A, Koerfer R. Vitamin D in the prevention and treatment of coronary heart disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008 Dec;11(6):752–7.
36. Ulu SM, Ulaşlı A, Yaman F, Yaman G, Ozkececi G, Yuksel Ş. The relationship between vitamin D and PTH levels and cardiovascular risk in the elderly hypertensives. *Clin Exp Hypertens*. 2014 Jan; 36(1):52–7.
37. Soni M, Kos K, Lang I a, Jones K, Melzer D, Llewellyn DJ. Vitamin D and cognitive function. *Scand J Clin Lab Investig*. 2012 Jan; 243(Suppl):79–82.
38. Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM, Muniz- G, Phillips CL, Cherubini A, et al. Vitamin D and Risk of Cognitive Decline in Elderly Persons. *Arch Intern Med*. 2014;170(13):1135–41.
39. Annweiler C, Schott A-M, Berrut G, Chauviré V, Le Gall D, Inzitari M, et al. Vitamin D and ageing: neurological issues. *Neuropsychobiology*. 2010 Aug; 62(3):139–50.

40. Littlejohns TJ, Henley WE, Lang I a., Annweiler C, Beauchet O, Chaves PHM, et al. Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Neurology*. 2014 Aug 6; 83:920–8.
41. Tuohimaa P, Keisala T, Minasyan A, Cachat J, Kalueff A. Vitamin D, nervous system and aging. *Psychoneuroendocrinology*. 2009 Dec; 34(Suppl 1):S278–86.
42. Wilhelm-Leen ER, Hall YN, Deboer IH, Chertow GM. Vitamin D deficiency and frailty in older Americans. *J Intern Med*. 2010 Aug;268(2):171–80.
43. Tajar A, Lee DM, Pye SR, O’Connell MDL, 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 May;42(3):352–9.
44. Schöttker B, Saum KU, Perna L, Ordóñez-Mena JM, Holleczeck B, Brenner H. Is vitamin D deficiency a cause of increased morbidity and mortality at older age or simply an indicator of poor health? *Eur J Epidemiol*. Kluwer Academic Publishers; 2014 Mar;29(3):199–210.
45. Direcção Geral da Saúde. Circular Informativa: Orientação técnica sobre suplemento de cálcio e vitamina D em pessoas idosas. 2008;3–5.
46. Walter O, Carmona M, Esteves AP, Gonçalves J, Macedo T, Mendonça J, et al. *Prontuário Terapêutico*. 2012.