



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MARIANA DE OLIVEIRA FREITAS

***A RELEVÂNCIA DA VITAMINA D EM CUIDADOS DE SAÚDE
PRIMÁRIOS E A EDUCAÇÃO PARA A SAÚDE***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE MEDICINA GERAL E FAMILIAR

Trabalho realizado sob a orientação de

PROFESSOR DOUTOR JOSÉ MANUEL SILVA

PROFESSOR DOUTOR HERNÂNI CANIÇO

JANEIRO 2018

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

***A RELEVÂNCIA DA VITAMINA D EM CUIDADOS DE SAÚDE
PRIMÁRIOS E A EDUCAÇÃO PARA A SAÚDE***



ARTIGO DE REVISÃO

MARIANA DE OLIVEIRA FREITAS ^[1]

[1] Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
Azinhaga de Santa Comba, Celas
3000-548 Coimbra, PORTUGAL

E-mail do autor: freitas.mariana@gmail.com

ÍNDICE

1.	ABREVIATURAS	1
2.	RESUMO	3
3.	ABSTRACT	5
4.	PALAVRAS CHAVE	6
5.	INTRODUÇÃO	7
5.1.	Vitamina D	7
5.1.1.	Síntese de Vitamina D	8
5.2.	Carência de vitamina D	10
6.	OBJETIVOS	12
7.	MATERIAIS E MÉTODOS	13
8.	DISCUSSÃO E CONCLUSÃO	14
8.1.	Discussão	14
8.1.1.	Compreender o significado da hipovitaminose D	14
8.1.2.	Causas de deficiência de vitamina D	16
8.1.2.1.	Exposição solar e hiperpigmentação cutânea	17
8.1.2.2.	Idade avançada	19
8.1.2.3.	Doença renal crónica	19
8.1.2.4.	Obesidade	20
8.1.2.5.	Exposição a glifosato	20
8.1.3.	Hipovitaminose D em Portugal	21

8.1.4. Evidências do efeito profilático.....	24
8.1.4.1. Prevenção de quedas e fraturas	25
8.1.4.2. Reforço e modulação do Sistema Imunitário.....	27
8.1.4.3. Diminuição do risco cardiovascular.....	27
8.1.4.4. Prevenção da diabetes mellitus	28
8.1.4.5. Prevenção do cancro	28
8.1.4.6. Vitamina D na Gestação a aleitamento	29
8.1.4.7. Síndrome da fragilidade	30
8.1.5. Toxicidade da Vitamina D	31
8.1.6. Prevenção da deficiência de vitamina D	31
8.1.7. Papel da Medicina Geral e Familiar	34
8.1.7.1. A família e os cuidados de saúde	36
8.2. Conclusão	37
9. AGRADECIMENTOS.....	40
10. DEDICATÓRIAS	41
11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42

1. ABREVIATURAS

(1,25(OH)D) - 1 α ,25-dihidroxitamina D ou calcitriol

(25(OH)D - Hidroxicolecalciferol

7-DHC - 7-dehidrocolesterol

D2 - Ergocalciferol

D3 - Colecalciferol

DGS - Direção-Geral da Saúde

HPLC - Cromatografia Líquida de Alta Precisão

HIV - Vírus VIH

IARC - *International Agency for Research on Cancer*

IL-1 β - Interleucina-1 β

IL-6 - Interleucina-6

IL-8 - Interleucina-8

IOF - *International Osteoporosis Foundation*

IOM - *Institute of Medicine*

LC-MS/MS - Cromatografia Líquida Acoplada a Espectrometria de Massa

MGF - Medicina Geral e Familiar

NHS - *National Health System*

NICE - *The National Institute for Health and Care Excellence*

NIST - *National Institute of Standards and Technology*

NOF - *National Osteoporosis Foundation*

OMS - Organização Mundial de Saúde

PTH - Hormona Paratiroideia

RVD - Recetor da Vitamina D

SIDA - Síndrome de Imuno Deficiência Adquirida

SNC - Sistema Nervoso Central

SOPQ - Síndrome do Ovário Poliquístico

TNF- α - Fator de Necrose Tumoral- α

UI - Unidades Internacionais

UV - Radiação ultravioleta

UVI - Índice Ultra Violeta

2. RESUMO

A vitamina D é um composto lipossolúvel que, para além de assegurar o normal funcionamento do metabolismo ósseo, é essencial para a regulação de inúmeros processos fisiológicos. Pode ser obtida através da ingestão de alimentos ricos em vitamina D e da síntese cutânea, sendo esta via a mais importante. A carência em vitamina D é atualmente reconhecida como um problema prevalente a nível mundial não sendo suprido através das suas fontes naturais.

Para além do raquitismo e outras doenças ósseas, existem inúmeras patologias associadas ao seu défice: hiperparatiroidismo, doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, síndrome metabólica, distúrbios musculares, esclerose múltipla, diabetes mellitus tipos 1 e 2, doença inflamatória intestinal, neoplasias colorretal, mama e próstata, infeções e esquizofrenia, entre outras. Neste estudo procurámos compreender as causas da hipovitaminose D, as quais deverão ser tratadas quando associadas a patologias.

A pesquisa realizada sugere que a suplementação de vitamina D é uma forma eficaz de colmatar o seu défice. Paralelamente, diversos estudos revelam que a suplementação tem efeito benéfico na saúde, nomeadamente, na prevenção de quedas e fraturas, reforço e modulação do sistema imunitário, diminuição do risco cardiovascular, prevenção da diabetes mellitus, patologias neurodegenerativas e psiquiátricas, prevenção do cancro, gestação e aleitamento e síndrome da fragilidade. Em contrapartida, alguns estudos recentes baseados em revisões sistemáticas concluem que os diversos resultados são inconsistentes para provar benefício da suplementação de vitamina D. Não obstante alguma controvérsia mencionada, os estudos disponíveis para a população portuguesa são coerentes entre si e revelam carência de vitamina D generalizada, sugerindo a necessidade de suplementação de vitamina D nesta população. Contudo, serão necessários mais estudos para melhor caracterizar a hipovitaminose D em Portugal e compreender as reais necessidades de suplementação. Neste contexto a

estratégia deveria ficar a cargo da Medicina Geral e Familiar, no âmbito de cuidados primários, a fim de garantir uma cobertura eficaz e contribuir para a melhoria da saúde da população.

3. ABSTRACT

Vitamin D is a fat-soluble compound primarily involved in the normal functioning of bone metabolism and also in the regulation of numerous physiological processes. It can be obtained by eating foods containing vitamin D and predominantly by cutaneous synthesis. Vitamin D deficiency is currently recognized as a prevalent problem in the worldwide and is not supplied by diet intake. In addition to rickets and other bone diseases, there are numerous pathologies associated with its deficit: hyperparathyroidism, cardiovascular diseases, arterial hypertension, metabolic syndrome, muscular disorders, multiple sclerosis, diabetes mellitus types 1 and 2, inflammatory bowel disease, neoplasia such as colon, rectal, breast and prostate, psychiatric disorders as schizophrenia, among others. In this review, we aim to better understand the causes of hypovitaminosis D that should therefore be treated, namely, when associated with pathology. This work suggests that vitamin D supplementation is an effective strategy to overcome its deficit. At the same time, supplementation evidences a preventive effect on the level of falls and fractures, strengthening and modulation of the immune system, reduction of cardiovascular risk, prevention of diabetes mellitus, neurodegenerative and psychiatric pathologies, cancer prevention, gestation and lactation, fragility syndrome. Nevertheless, recent studies based on systematic reviews, conclude that the various results are inconsistent to prove the benefit of vitamin D supplementation on health. However, the lack of vitamin D also seems to extend to the general portuguese population suggesting the need for vitamin D supplementation. However, further studies are needed to better characterize hypovitaminosis D in the portuguese population and to understand the real needs for supplementation intake. This challenge, should be in charge of the clinical general practice in order to ensure an efficient coverage of the population and to contribute to the improvement of the general health.

4. PALAVRAS CHAVE

Palavras chave: vitamina D, 25(OH)D, 1,25(OH)D, hipovitaminose D, suplementação, prevenção, patologias.

Key words: vitamin D, 25(OH)D, 1,25(OH)D, hypovitaminosis D, supplementation, prevention, pathologies.

5. INTRODUÇÃO

5.1. Vitamina D

A vitamina D é um composto lipossolúvel cuja principal função consiste em manter a homeostasia do cálcio e consequentemente assegurar o normal funcionamento do metabolismo ósseo [1]. Para o efeito estimula a absorção de cálcio e de fósforo no intestino e mobiliza o cálcio do osso. Além disso, aumenta a reabsorção de cálcio nos túbulos renais e favorece a maturação dos osteoclastos, bem como estimula a sua atividade [2].

Sob o ponto de vista fisiológico, comporta-se como uma hormona esteroide atuando através da sua ligação ao recetor da vitamina D (RVD) presente em diversos tecidos celulares [3].

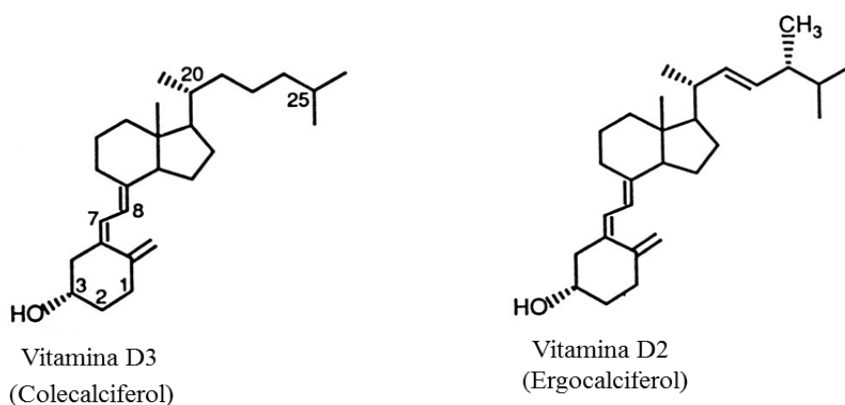


Figura 1. Representação química de vitamina D nas suas formas colecalciferol (D3) e ergocalciferol (D2). Adaptado de Jones e colaboradores [4].

A vitamina D apresenta-se sob duas formas principais (Fig. 1), a vitamina D2 (ergocalciferol), de origem vegetal e fúngica, e a vitamina D3 (colecalciferol), de origem animal, por sua vez produzida na pele através da exposição solar, ou obtida através da dieta alimentar (Para revisão ver Holick [5]). A síntese cutânea de vitamina D contribui com cerca de 80 a 90% do seu aporte, no homem [6]. Nos alimentos encontra-se sobretudo no óleo derivado de alguns peixes, tais como arenque, carapau, salmão e atum, entre outros (Tabela I).

Tabela I – Principais fontes de Vitamina D

FONTE ALIMENTAR
Óleos de fígado de peixe:
Bacalhau (1 colher de sopa (15 mL)) - 1,360 UI
Peixes gordos:
Arenque, 85 g - 1383 UI
Carapau cozinhado, 85 g - 425 UI
Salmão cozinhado, 100 g - 360 UI
Sarda cozida, 100 g - 345 UI
Sardinha enlatado em óleo, 50 g - 250 UI
Atum enlatado em óleo, 85 g - 200 UI
Enguia cozida, 100 g - 200 UI
Outros:
Um ovo inteiro - 25 UI
Fígado cozido, 100 g - 15 UI
Cogumelos naturais (Vitamina D2), 100 g - 100 UI
Leite magro fortificado com vitamina D (1 chávena) - 98UI
Margarina fortificada com vitamina D (1 colher de sopa) - 60 UI
Cereais enriquecidos com 10% de DDR* para a vitamina D (1 chávena) - 40 UI
FONTE DE EXPOSIÇÃO SOLAR
Exposição solar corporal a UV-B (15-20 min às 12 h, no indivíduo de pele clara) - 10 000 UI

DDR* - dose diária recomendada. UI - Unidades Internacionais. UV-B - Radiação Ultravioleta B. Adaptado de Carrilho [2].

5.1.1. Síntese de Vitamina D

A vitamina D deriva da molécula 7-deidrocolesterol (7-DHC) que é obtida através dos alimentos. Na pele, o 7-DHC é transformado em pré vitamina D pela ação dos raios solares ultravioletas (*spectrum* 280 - 320 UV-B) ocorrendo abertura do anel B e que é ilustrado pela figura 2A. Seguidamente a pré vitamina D é convertida em vitamina D inativa através de um processo isomerização térmica ao nível da epiderme [7,8].

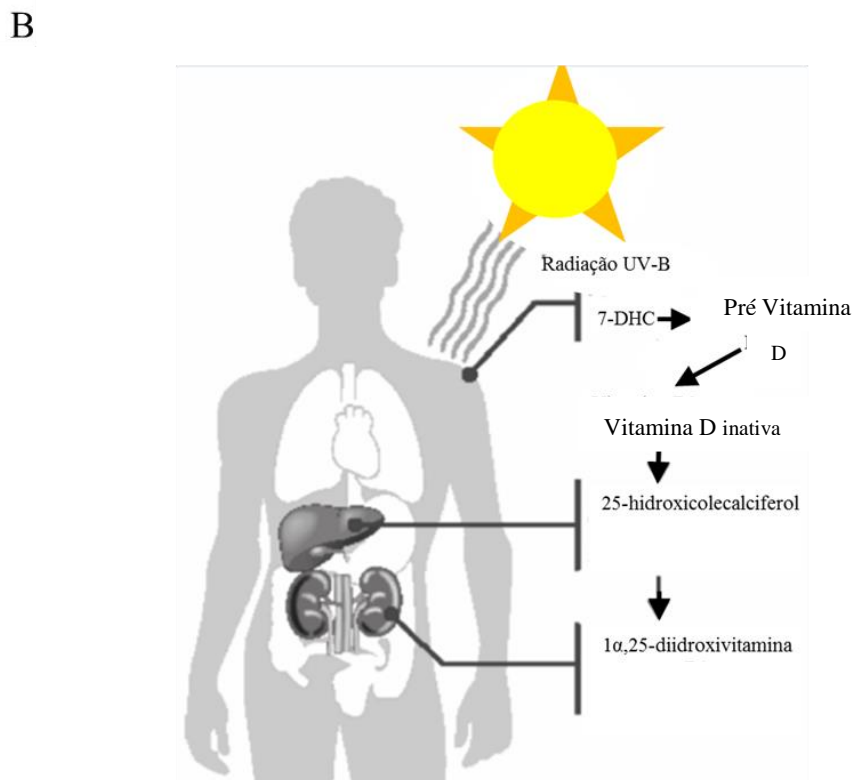
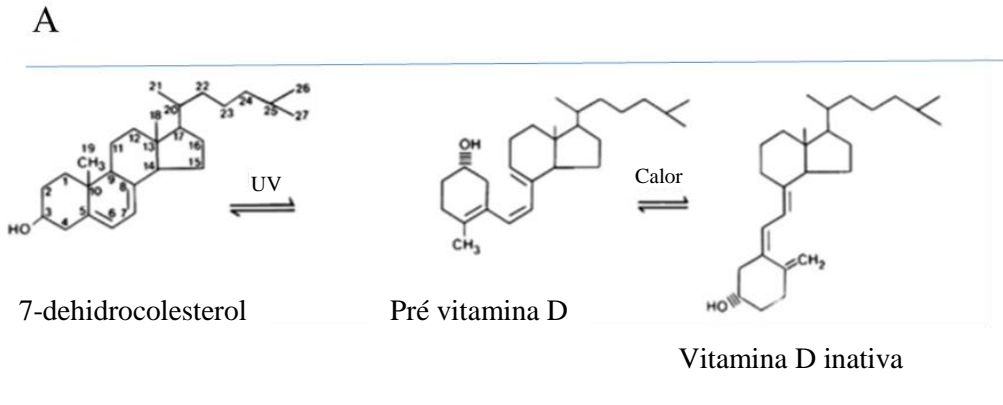


Figura 2. Produção de vitamina D. A e B: Na pele, o 7-dehidrocolesterol (7-DHC) é convertido em pré vitamina D pela ação dos raios ultravioleta. Sofre uma isomerização térmica na epiderme e converte-se em vitamina D inativa. B: Este composto é transportado até ao fígado, onde, por hidroxilação, é convertido em 25-hidroxicolecalciferol D. A forma ativa da vitamina D, a 1 α ,25-dihidroxitamina D, é formada no rim através da enzima 1 α -hidroxilase (Adaptado de Bikle [7] e Lichtenstein [8]).

Posteriormente no fígado, a vitamina D inativa, é hidroxilada pela enzima 25-hidroxilase originando a 25-hidroxicolecalciferol (25-OH)D, principal forma circulante. Mais tarde, nos túbulos proximais do rim, dá-se a conversão da 25(OH)D na sua forma ativa, a 1 α ,25-

dihidroxicitocina D (1,25(OH)D), também denominada calcitriol, através da ação da enzima 1 α -hidroxilase [8, 9]. Na corrente sanguínea, liga-se à sua proteína específica até alcançar os tecidos-alvo. No interior das células liga-se ao seu recetor RVD, ocorrendo então uma translocação para o núcleo com transcrição dos genes regulados pela vitamina D [10,11].

5.2. Carência de vitamina D

A deficiência grave de vitamina D, durante a fase de crescimento, manifesta-se como raquitismo, no qual existe um defeito na mineralização da placa de crescimento. Neste contexto, a Direção-Geral da Saúde (DGS) recomenda a administração de vitamina D a todos os lactentes desde a primeira consulta até aos 12 meses de idade [12,13]. A carência nesta vitamina também tem sido implicada no desenvolvimento de outras doenças ósseas como osteoporose [14] e não ósseas, nomeadamente, cardiovasculares, hipertensão arterial, diabetes mellitus tipos 1 e 2, síndrome metabólica, distúrbios musculares, esclerose múltipla, doença inflamatória intestinal, neoplasias colorretal, mama e próstata, infeções, esquizofrenia, hiperparatiroidismo, entre outras [15-24], de acordo com o esquematizado na figura 3.

A vitamina D é também reconhecida pela sua capacidade antioxidante. Desempenha um papel importante na prevenção da peroxidação lipídica que ocorre ao nível dos ácidos gordos polinsaturados da bicamada lipídica das membranas celulares, assegurando as suas propriedades biofísicas e conseqüentemente, o normal funcionamento e integridade da célula [25].

A deficiência de vitamina D é atualmente reconhecida como um problema prevalente a nível da população mundial. Sabe-se que crianças aparentemente saudáveis podem ter deficiência desta vitamina, cujas conseqüências apenas se revelarão mais tarde [13]. Recentemente, Santos e colaboradores [26] e Raposo e colaboradores [24] evidenciaram uma acentuada

prevalência de hipovitaminose D na população portuguesa. As causas desta hipovitaminose têm sido associadas ao nascimento prematuro, obesidade, má absorção intestinal, idade avançada, baixa exposição solar e hiperpigmentação cutânea [2].

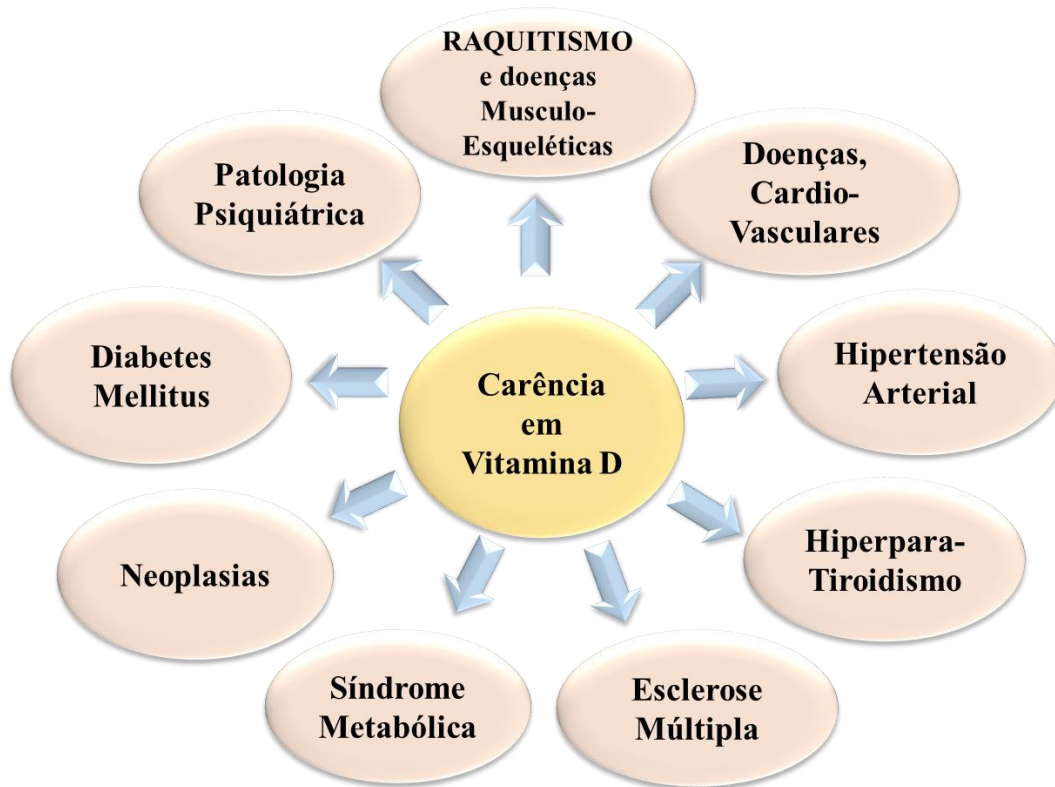


Figura 3. Representação esquemática das patologias associadas à carência em vitamina D.

A alimentação adequada em articulação com um estilo de vida saudável e uma apropriada exposição solar podem prover as necessidades em saúde nesta área.

No entanto, persistem ainda algumas dúvidas científicas e existem mitos, crenças e informação deturpada relacionada com a comunicação social, mediatização e interesses comerciais quicá ocultos. Por outro lado a educação para a saúde das populações é ainda insuficiente.

6. OBJETIVOS

Pelo exposto, importa avaliar quais os benefícios clínicos na suplementação de vitamina D na população em geral para a prevenção de doenças associadas ao seu déficit.

Com este trabalho pretendemos fazer uma pesquisa bibliográfica sobre a evidência clínica da carência em vitamina D, bem como dos benefícios da suplementação de vitamina D, a fim de avaliar a sua relevância no contexto de cuidados de saúde primários em Medicina Geral e Familiar e promover a educação para a saúde.

7. MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma pesquisa da literatura na *Medline* e *Science Direct*, usando as palavras-chave *vitamin D*, *hypovitaminosis D*, *supplementation*, *prevention*, *pathology* e *treatment*. As palavras-chave *vitamin D* e *supplementation* foram consideradas primárias e utilizadas quer isoladamente, quer combinadas com outras palavras-chave. A seleção para o estudo incluiu vários tipos de artigos científicos (incluindo de investigação básica e de investigação clínica), meta-análises, revisões sistemáticas, estudos *in vitro* e ensaios clínicos. Paralelamente, foram consultados vários livros e documentos científicos relacionados, como teses de Mestrado e de Doutorado. Foram ainda consultadas *guidelines* da *Endocrine Society* e do *Institute of Medicine* (IOM) e normas da DGS.

Por último e por se considerar fundamental para o tipo de informação necessária, foi ainda usado o motor de busca *Research Gate* que permitiu extrair resultados sobre estudos científicos em desenvolvimento em Portugal, cujo conteúdo foi divulgado em encontros científicos com posterior publicação científica.

8. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

8.1. Discussão

8.1.1. Compreender o significado da hipovitaminose D

Atualmente reconhece-se a hipovitaminose D como uma condição prevalente no mundo. No entanto, a sua abordagem clínica é muitas vezes fruste, devido ao aparecimento tardio e atraso na identificação das suas manifestações. Nomeadamente, crianças com défice desta vitamina podem apresentar-se saudáveis e manifestarem a carência anos mais tarde [13].

Sob o ponto de vista fisiológico, a deficiência de vitamina D traduz-se na diminuição da capacidade de absorção do cálcio. Como resposta ocorre aumento dos níveis da hormona paratiroideia (PTH) a fim de manter a normal concentração de cálcio sérico. Neste contexto surge a mobilização do cálcio do esqueleto e perda de fósforo pelo rim [2,27]. Paralelamente, a PTH induz aumento da atividade osteoclástica, associada a locais de fraqueza óssea e diminuição generalizada da densidade mineral óssea, com consequente osteopenia e osteoporose. Assim, o défice de vitamina D induz hiperparatiroidismo secundário associado a risco aumentado de fraturas de baixo impacto [14].

Apesar da 1,25(OH)D constituir a forma ativa de vitamina D, considera-se a 25OHD, principal forma circulante, como o indicador serológico desta vitamina. De acordo com Alves e colaboradores [28] a 1,25(OH)D não traduz a adequação dos níveis de vitamina D no organismo, porque em situação de défice há elevação de PTH, que aumenta a atividade renal da 1 α -hidroxilase, promovendo a conversão da 25(OH)D em 1,25(OH)D. Desta forma, a concentração de 1,25(OH)D pode apresentar-se normal mesmo em situação de défice de vitamina D.

O conceito de hipovitaminose D é baseada na resposta da PTH aos níveis de vitamina D. Assim, definiu-se como os níveis séricos de 25OHD situados abaixo (<30 ng/mL) do limiar necessário para garantir a normal secreção de PTH pelas paratiróides [5].

Por conseguinte, diversos autores consideram desejável manter o valor de vitamina D acima de 30 ng/mL a fim de usufruir dos seus efeitos benéficos [29]. No entanto, os níveis de vitamina D devem ser mantidos abaixo de 100 ng/mL, uma vez que para valores acima de 150 ng/mL existe risco de toxicidade e hipercalcemia [5].

Vitamina D ng/ml (25(OH)D)	<20	Deficiente
	21-29	Insuficiente
	≥30	Normal
	≥150	Tóxico

Figura 4. Valores de referência para as concentrações serológicas de vitamina D (25(OH)D).

Consideram-se ainda dois níveis de concentração fisiológica para a classificação do *status* desta vitamina e que pode ser observados na figura 4. Nomeadamente, concentrações serológicas de 25(OH)D inferiores a 20 ng/mL traduzem deficiência de vitamina D. Nesta situação surgem alterações histológicas clássicas da osteomalácia e raquitismo, com deficiente mineralização da matriz osteóide, além de aumento acentuado dos níveis de PTH. A hipocalcemia e a hipofosfatemia podem estar presentes. Por último, níveis de 25 (OH) entre 21-29 ng/mL traduzem uma quantidade de vitamina D insuficiente. Esta situação é concomitante com aumento de PTH e redução das concentrações de 1,25(OH)D relacionadas com as diversas patologias já referidas no capítulo anterior [5].

Apesar da coerência existente entre os diferentes estudos que traduzem uma epidemia de hipovitaminose D, alguns autores questionam se este facto poderá ser influenciado pela metodologia usada para a deteção de 25(OH)D [30-33]. A vitamina D pode ser determinada por diferentes metodologias possíveis, nomeadamente, imunoensaios por quimioluminescência, cromatografia líquida de alta precisão (HPLC), cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massa (LC-MS/MS), sendo este considerado o método *Gold Standard* na deteção de 25(OH)D. Contudo, o método usado por rotina nos laboratórios consiste no imunoensaio por quimioluminescência. Vários estudos evidenciaram que este método apresenta menor sensibilidade na deteção de vitamina D comparativamente ao LC-MS/MS contribuindo para sobrestimar a hipovitaminose D. Assim, a quantificação de vitamina D merece reflexão recomendando-se por um lado a uniformização na sua deteção através de LC-MS/MS e /ou a necessidade de standardização dos métodos de imunoensaio em concordância com o *National Institute of Standards and Technology* (NIST) [31,33]. Vaz-Carneiro [34] acrescenta que a consistência do doseamento sérico de 25(OH)D é problemática, devido à existência de múltiplos testes apresentando variação dos resultados entre métodos (com variações de 10% - 20%) e entre os diversos laboratórios. Na opinião de Bordallo e Saavedra [30] a classificação do *status* de vitamina D em deficiência-insuficiência-suficiência terá de ser adaptada aquando da standardização dos métodos de quantificação da vitamina D. Por sua vez permitirá aferir com maior rigor os níveis serológicos de vitamina D e por conseguinte a abordagem médica [30,32].

8.1.2. Causas de deficiência de vitamina D

A identificação de fatores de risco de hipovitaminose D, passíveis de controlo, poderão ser fundamentais na prevenção primária da sua carência e consequentes patologias associadas.

Entre os fatores de risco destacam-se a ingestão insuficiente de vitamina D, baixa exposição solar e hiperpigmentação cutânea, obesidade, má absorção intestinal, idade avançada e nascimento prematuro, doença renal crônica, patologia hepática, fármacos como fenobarbital, glicocorticoides, tratamento da Síndrome de Imuno Deficiência Adquirida (SIDA) / VIH [2] e ainda exposição a fatores ambientais como sugerido pela exposição a glifosato (Fig. 5).

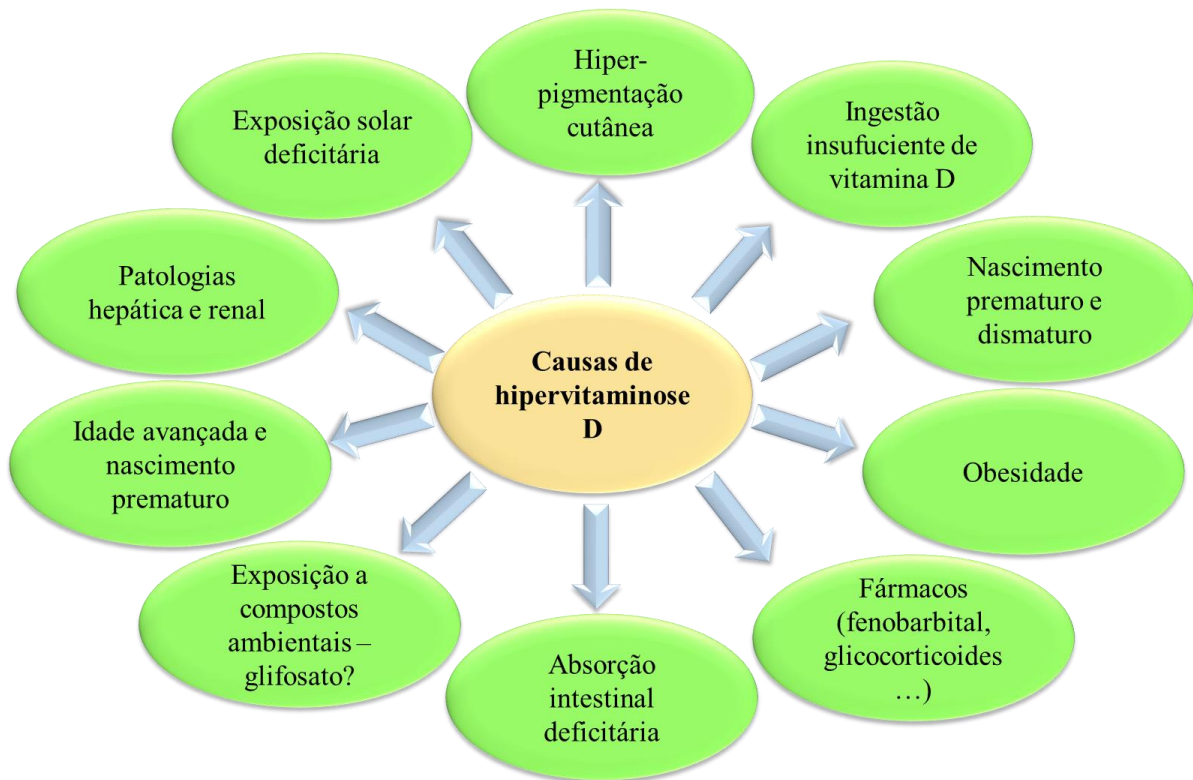


Figura 5. Representação esquemática das principais causas de hipovitaminose D

8.1.2.1. Exposição solar e hiperpigmentação cutânea

Como referido, estima-se que 90% da vitamina D tem origem a partir da exposição solar [6]. Assim, qualquer situação que interfira com a penetração dos raios ultravioletas na epiderme reduz a produção de vitamina D. Incluem-se neste contexto o aumento de melanina, particularmente na raça negra, aplicação de cremes de proteção solar, vestuário, exposição

deficitária ao sol. A relação entre a exposição solar, hiperpigmentação cutânea e a síntese de vitamina D, são desde há muito reconhecidas. Clemens e colaboradores [35] afirmavam que os indivíduos de raça negra poderão necessitar de uma exposição solar cerca de cinco a dez vezes superior aos caucasianos para produção dos mesmos níveis de vitamina D devido à barreira de melanina. Em contrapartida, a menor quantidade deste pigmento nos caucasianos condiciona maior vulnerabilidade ao desenvolvimento de melanoma, por sua vez considerado como uma das principais causas de morte por cancro [36]. Como forma de prevenção desta doença, a evicção solar em horários de maior intensidade luminosa e a aplicação de cremes de proteção solar constituem medidas eficazes, as quais são cada vez mais divulgadas e aplicadas. Por outro lado, a utilização de creme de proteção solar fator 30 reduz a capacidade de produzir vitamina D até 95% contribuindo assim para a hipovitaminose D [37].

A latitude é um fator que condiciona a exposição solar no globo terrestre. É claramente conhecido que os países nórdicos Europeus recebem menos energia solar do que os países do Sul da Europa devido ao ângulo de incidência da fonte de energia. Seria assim de esperar que a concentração de vitamina D nas diferentes populações do globo refletisse a sua exposição solar. No entanto, os níveis mais elevados de vitamina D (25 (OH) D) na Europa foram encontrados nos países escandinavos por oposição ao observado no Sul deste continente. De acordo com Lips [38], a explicação para este paradoxo poderá residir no facto de a população nórdica apresentar tipicamente uma pele com menor teor em melanina e portanto mais eficaz na produção de vitamina D. Por outro lado, nos países de elevada latitude é prática comum a suplementação com multivitaminas. O mesmo autor refere ainda que nos países do sul da Europa é comum um comportamento de procura de sombra e a população apresenta uma pele mais rica em melanina. Paralelamente, a época do ano e a hora do dia são também fatores que condicionam a exposição solar.

É ainda de esperar que as atividades profissionais associadas a ambientes de escritório e interiores de edifícios, bem como o uso de vestuário que tape uma grande área superficial do corpo, contribuam para uma exposição solar deficiente e, por conseguinte, uma produção de vitamina D ineficaz.

8.1.2.2. Idade avançada

A população geriátrica é um dos grupos mais afetados pela grande maioria das doenças. Não é assim de estranhar que se apresente como um dos principais alvos da carência em vitamina D, especialmente no que diz respeito às pessoas institucionalizadas e acamadas [39,40]. Também contribui para esta condição a diminuição da ingestão alimentar, menor exposição solar, reduzida espessura da pele, absorção intestinal deficiente e hidroxilação diminuída no fígado e rins, em parte devido a redução da atividade da 1α -hidroxilase renal. Paralelamente à menor concentração de vitamina D no idoso, este parece necessitar de concentrações de 25OHD mais elevadas para manter níveis normais de PTH [41]. Porém, esta preocupação não deve ser confinada à idade geriátrica. Como já referido, as consequências da hipovitaminose podem ter um efeito cumulativo no organismo e manifestarem-se apenas mais tarde [13]. Desse modo, é importante prevenir a hipovitaminose D durante toda a vida e não esperar pelo desenvolvimento das doenças resultantes.

8.1.2.3. Doença renal crónica

Como previamente mencionado, o rim desempenha um papel fundamental na ativação da vitamina D. Atualmente sabe-se que a maioria dos doentes com insuficiência renal apresenta défice desta vitamina. Nestes ocorre diminuição da taxa de filtração glomerular, acompanhada de redução de tecido renal e sua função, incluindo da função da 1α -hidroxilase renal. Como seria de prever ocorre diminuição da forma ativa de vitamina D. Adicionalmente, observa-se

uma redução da concentração do recetor da vitamina D, resultando numa menor ligação da 1,25-OHD ao seu recetor e, por conseguinte, na diminuição da ação da vitamina D [42].

8.1.2.4. Obesidade

A obesidade tem sido associada à deficiência de vitamina D e aumento de PTH. A associação entre aumento da massa gorda e a redução da concentração sérica de 25(OH)D poderá estar relacionada com a sua lipossolubilidade ficando sequestrada no tecido adiposo. Consequentemente diminui a sua biodisponibilidade para a absorção do cálcio resultando num aumento de PTH [43]. Outra hipótese explicativa para a associação de hipovitaminose D e obesidade parece estar relacionado com a esteatose hepática. Muitas vezes o excesso de gordura no fígado progride para um processo inflamatório que pode evoluir para fibrose hepática comprometendo o funcionamento do tecido, incluindo a hidroxilação de vitamina D [44]. É de notar que a vitamina D tem efeito supressor sobre a expressão e produção de citocinas inflamatórias como o Fator de Necrose Tumoral - α (TNF- α), Interleucina-1 β (IL-1 β), Interleucina-6 (IL-6), e Interleucina-8 (IL-8) [45] pelo que o seu défice poderá acentuar o processo inflamatório hepático.

8.1.2.5. Exposição a glifosato

O herbicida glifosato (N-(fosfonometil) glicina) é o mais comumente usado em todo o mundo. No entanto, diversos estudos revelam o seu efeito tóxico para os humanos [46]. Nomeadamente, foi classificado pela IARC (*International Agency for Research on Cancer*) em 2015, como “provável carcinogénico para os humanos” [47].

Em Portugal, a preocupação com o impacto deste composto na saúde pública, estendeu-se aos meios de comunicação social, na pessoa do Professor Doutor José Manuel Silva, questionando o papel do glifosato sobre a deficiência epidémica de vitamina D. Sugeriu que o

efeito do composto sobre as enzimas do citocromo P450 poderia reduzir a ativação da vitamina D no fígado e alertava para o facto de Portugal ser o país do mundo com níveis mais elevados de glifosato na urina das pessoas. De acordo com Samsel e Seneff [48] a presença de glifosato interfere com a enzima CYP27A responsável pela conversão da vitamina D na sua forma ativa, contribuindo para a hipovitaminose D; mais de 70% dos metabolitos da vitamina D no organismo humano devem-se à atividade dos CYP27A1, CYP27B1 e CYP24A1.

8.1.3. Hipovitaminose D em Portugal

Em Portugal, a prevalência de hipovitaminose D é reconhecida, porém ainda não se encontra plenamente caracterizada. Diversos estudos corroboram uma carência de vitamina D generalizada. Nomeadamente, um estudo de Santiago e colaboradores [40] em doentes internados de um Serviço de Medicina Interna evidenciaram que 67,5% dos indivíduos apresentavam um hipovitaminose D grave (25[OH]D abaixo de 10ng/mL), 25,2% manifestam hipovitaminose moderada (10-20 ng/mL) e apenas 7,3% apresentam níveis normais (acima de 20 ng/mL) de vitamina D. O grupo de doentes com défice de vitamina D grave era constituído por maior número de idosos, acamados e com insuficiência renal crónica, o que está de acordo com o descrito anteriormente no contexto dos fatores de risco de hipovitaminose D.

Santos e colaboradores [26] evidenciaram uma elevada carência de vitamina D em todas as faixas etárias, numa população hospitalar composta por 5 439 indivíduos. Nomeadamente, encontraram uma deficiência de 60%, insuficiência de 20,7% e apenas suficiência de 18,9% na caracterização do *status* da vitamina D na população estudada. O nível de vitamina D variou ao longo do ano, com valores superiores no verão, seguido do outono, primavera e inverno. Um achado importante consistiu na observação de que a hipovitaminose não é compensada

pela variação sazonal da exposição solar. Adicionalmente, um estudo recente de Cardoso e colaboradores [49], incidente numa população portuguesa geriátrica, também mostrou que as concentrações de 25(OH)D foram deficitárias ao longo do ano, sendo menores em dezembro-março (outono tardio-início da primavera) e maiores em abril-junho (primavera-início do verão). Observou-se que, embora o índice Ultravioleta (UVI) tenha começado a aumentar em fevereiro, o aumento de 25(OH)D só começou em abril, quando o UVI era superior a 3. Esta situação explica-se pelo facto de UVI inferior a 3 não ser suficiente para desencadear síntese cutânea de vitamina D. Por outro lado, apesar dos níveis de vitamina D serem mais adequados nos indivíduos em idade pediátrica, a suficiência nesta faixa etária é de apenas 37,9% em Portugal, merecendo maior atenção [25].

Um outro estudo realizado em Portugal avaliou o nível de vitamina D numa população de cuidados de saúde primários entre os 50 e 69 anos. Rebelo-Marques e colaboradores [50] observaram níveis de vitamina D correspondentes a 39,8% de deficiência, 41,6% de insuficiência e apenas 18,5% de suficiência. Observaram deficiência mais acentuada nas mulheres. O nível de vitamina D variou ao longo dos meses, com níveis superiores no verão (especialmente setembro), seguido de julho e agosto, e por fim maio, junho e outubro. Apesar desta variação sazonal, a suficiência de vitamina D foi sempre minoritária, sendo de 30,36% em setembro e 14,29% em outubro.

Também recentemente um estudo de Raposo e colaboradores [24] numa população de 500 participantes corroboraram os resultados anteriores evidenciando uma acentuada prevalência de hipovitaminose D na população portuguesa. Encontraram uma deficiência de vitamina D de 37,7%, insuficiência de 47,9% e suficiência de apenas 14,4% na população em geral. Por outro lado, estes autores estabeleceram uma associação negativa entre a presença da síndrome metabólica e os níveis serológicos de vitamina D.

Os métodos de quantificação da vitamina D nos estudos anteriores foram quase sempre baseados em ensaios de quimioluminescência, com exceção do estudo de Santiago e colaboradores [40] tratando-se de um radioimunoensaio. Apesar dessa diferença os estudos realizados ao longo do tempo em Portugal evidenciam resultados coerentes que descrevem uma deficiência de vitamina D (abaixo de 20ng/mL) numa percentagem que varia entre os 60,0 e os 37,7% da população estudada. Apenas 14,4 a 18,9% das populações revelaram valores normais de vitamina D (Tabela II).

Se considerarmos a maioria dos ensaios que foram realizados por quimioluminescência, podemos aferir para o *status* de vitamina D uma média de 45,8% de deficiência, 36,7 % de insuficiência e apenas 17,3% de suficiência (Fig. 6).

Tabela II – Resultado relativo ao *status* de vitamina D nos diferentes estudos realizados na população portuguesa

STATUS DE VITAMINA D			
Estudo	Deficiência (%) 10-20ng/mL	Insuficiência (%) 21-29ng/mL	Suficiência (%) >30ng/mL
*Santiago e colaboradores [40]	25,2	7,3	---
**Santos e colaboradores [26]	60,0	20,7	18,9
**Rebelo-Marques e colaboradores [50]	39,8	41,6	18,5
**Raposo e colaboradores [24]	37,7	47,9	14,4

*Vitamina D quantificada por radioimunoensaio; **Vitamina D quantificada por quimioluminescência.

Pelo exposto, importa salientar que estes achados não poderão ser ignorados na população portuguesa e urge compreender quais os benefícios da suplementação na saúde da população sendo necessários mais estudos.

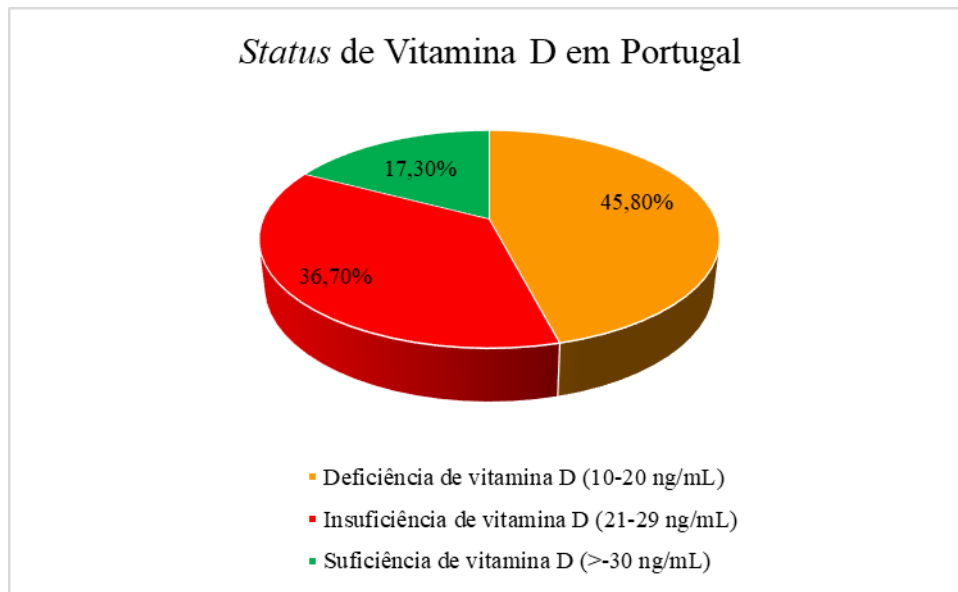


Figura 6. Média da percentagem de *status* de Vitamina D entre os três ensaios realizados por quimio luminescência na população portuguesa [24, 26, 50].

8.1.4. Evidências do efeito profilático

Perante a prevalência da hipovitaminose D na nossa sociedade e as suas consequências nefastas para a saúde, parece necessário tomar medidas capazes de ultrapassar esta maleita. Importa notar que além da ingestão de peixe, a nossa dieta não fornece um aporte suficiente em vitamina D para evitar as patologias associadas ao seu défice [51]. Neste seguimento, a exposição solar e a síntese cutânea são a principal fonte para obtenção desta vitamina. No entanto, a atual preocupação em torno dos riscos do desenvolvimento de neoplasias cutâneas, nomeadamente o melanoma, tem levado muitos indivíduos a protegerem-se do sol [52].

A suplementação tem-se apresentado como uma boa alternativa à obtenção natural desta vitamina. Nomeadamente, diversos estudos evidenciaram o benefício da suplementação de

vitamina D na prevenção de condições patológicas associadas ao seu déficit (Fig. 7). Apesar do otimismo científico generalizado em torno dos benefícios da suplementação começam a surgir pesquisas relevantes que contrariam essa tendência criando controvérsia em torno deste assunto. Alguns autores consideram que a existência de determinadas lacunas no conhecimento científico e nos estudos realizados não permitem concluir sobre as vantagens da suplementação.

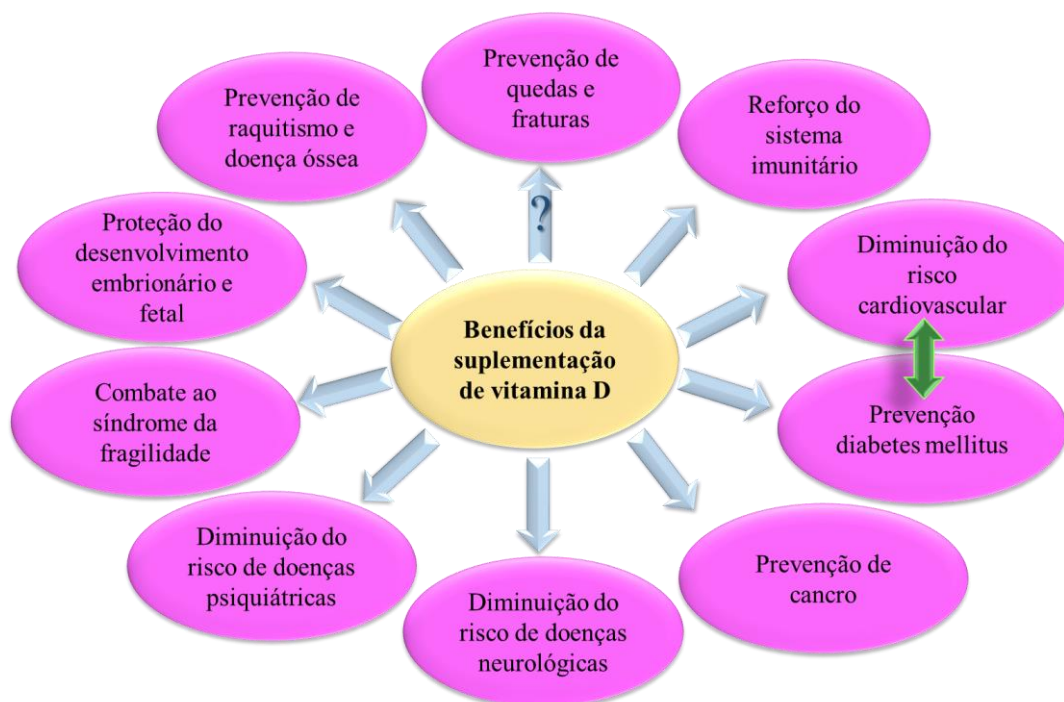


Figura 7. Representação do efeito profilático resultante da suplementação com vitamina D.

8.1.4.1. Prevenção de quedas e fraturas

A suplementação combinada de cálcio e vitamina D tem sido associada à redução do risco de quedas, fraturas e melhoria da performance muscular em idosos, mulheres pós menopausa, indivíduos institucionalizados, doentes com osteoporose e em pacientes submetidos a terapêutica com glucorticóides como se pode ver no trabalho de Zittermann e Gummert [53]. No músculo, o efeito da vitamina D poderá estar relacionado com o aumento das fibras

musculares de tipo II que são de contração rápida e são as primeiras a serem recrutadas para evitar uma queda. A participação da vitamina D na libertação de cálcio é também essencial para a contração muscular, através da ativação da proteína cinase C [54].

No entanto, uma recente meta-análise de Zhao [55] baseada em 33 estudos aleatórios envolvendo um total de 51 145 participantes, com médias de idades que variaram entre os 52 e os 81,7 anos revelou que a suplementação com cálcio e/ou vitamina D não se associam a diminuição do risco de fraturas, o que fomenta a controvérsia em torno desta temática. Apesar das conclusões importantes, o estudo levanta algumas questões. Fica assim por esclarecer o efeito da suplementação em função da faixa etária. Isto é, será o efeito da suplementação na faixa etária dos 50-60 anos idêntico ao da faixa etária entre os 70-80, na qual o risco de fratura é maior e a patologia óssea já se instalou? Por outro lado seria importante compreender se os doentes estudados atingiram os níveis serológicos de vitamina D considerados normais. Note-se que neste estudo o tempo de suplementação variou entre os 6 meses e os 7 anos (apenas um estudo). A maioria dos estudos decorreu num período inferior a 4 anos o que poderá não ser suficiente para estimar o risco de fraturas numa faixa etária tão alargada (cerca de 30 anos).

Neste seguimento importa perceber se o efeito da suplementação da vitamina D e a manutenção dos valores serológicos dentro do desejado em idades mais precoces terão efeito na prevenção de quedas e fraturas, bem como de outras patologias, que surgem em idades mais tardias. Certamente que fará sentido a correção da hipovitaminose para que não se instalem doenças associadas.

Poderá agora questionar-se a normativa da DGS de 2008 aconselhando a suplementação de 700 a 800 UI por dia juntamente com cálcio (1000 a 1200 mg diários em pessoas com mais de 65 anos e com risco de fratura). Porém, enquanto não existirem estudos conclusivos sobre os benefícios ou não, da suplementação da vitamina D na população portuguesa, esta medida da

DGS não deverá ser desencorajada. Acrescente-se por um lado, o facto de em Portugal existir uma hipovitaminose D generalizada e por outro, o facto da faixa etária acima dos 65 anos ser alvo de outras patologias, como se verá adiante, sobre as quais a vitamina D poderá ter um efeito preventivo.

8.1.4.2. Reforço e modulação do Sistema Imunitário

A vitamina D apresenta ação imunomoduladora pelo seu efeito nas células reguladoras Th e um papel preponderante nos mecanismos de defesa inatos contra os agentes patogénicos [53].

Apresenta uma ação anti inflamatória [1], nomeadamente como supressor da expressão e produção de citocinas inflamatórias (TNF- α , IL-1 β , IL-6, e IL-8) [45]. Yang e colaboradores 2017 [44] sugerem que a inflamação do parênquima hepático com esteatose pode ser em parte resultante da ação da Interleucina-8 (IL-8) em consequência da diminuição da vitamina D. Carrilho [2] evidenciou que existe uma forte correlação entre a atividade da artrite reumatoide e os níveis da vitamina D, concluindo que a suplementação e enriquecimento alimentar nesta vitamina poderão eventualmente diminuir a atividade desta doença, melhorar a sua evolução e a qualidade de vida do doente.

8.1.4.3. Diminuição do risco cardiovascular

A doença cardiovascular é a principal causa de morte no mundo. Inclui várias patologias como doença arterial coronária, doença arterial periférica, doença cerebrovascular e insuficiência cardíaca congestiva [53]. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da doença cardiovascular incluem a dislipidémia, obesidade, particularmente o perímetro abdominal, hipertensão arterial, e diabetes mellitus, enquadráveis na síndrome metabólica [56]. Recentemente, Raposo e colaboradores [24] evidenciaram uma associação negativa entre os níveis serológicos de vitamina D e síndrome metabólica.

Em contrapartida, a vitamina D parece ter efeito protetor contra o desenvolvimento de aterosclerose e associa-se a diminuição da pressão sistólica em doentes hipertensos e proteção coronária, sobretudo em estudos *in vitro*. Porém, serão necessários mais estudos em humanos para transpor as mesmas evidências nas populações [57].

Contudo, Vaz-Carneiro [34] baseado na avaliação de meta-análises verificou uma redução pouco significativa de doença cardiovascular e a mortalidade global em resultado da suplementação da dieta com vitamina D.

8.1.4.4. Prevenção da diabetes mellitus

A deficiência em vitamina D tem sido associada a um aumento do risco de desenvolver diabetes. A diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma das doenças crónicas mais comuns, nos idosos e como foi referido encontra-se intimamente relacionada com a doença cardiovascular. As suas complicações têm-se tornado numa das maiores causas de morbilidade e mortalidade em todo o mundo [3].

Uma revisão sistemática de Mitri e colaboradores [58] permitiu concluir que a concentração serológica de 25(OH)D acima de 25 ng/mL associa-se a menor risco de desenvolver DM2 comparativamente a concentrações abaixo de 14 ng/mL. Este estudo também demonstrou que o consumo diário de vitamina D superior a 500 UI apresentava menor risco de desenvolver diabetes comparativamente ao observado para ingestão diária de vitamina D abaixo de 200 UI. O efeito protetor da vitamina D nesta patologia relaciona-se com o aumento da produção e secreção de insulina bem como à sua sensibilidade.

8.1.4.5. Prevenção do cancro

A vitamina D tem sido associada à prevenção de vários tipos de neoplasias: cancro de mama, colorretal, próstata, entre outros [15]. Um estudo de Lappe e colaboradores [59], realizado em

mulheres pós-menopáusicas suplementadas com 1100 UI de vitamina D e cálcio, permite concluir que a melhoria dos níveis destes compostos reduz substancialmente o risco de todo o tipo de cancro nesta população.

A vitamina D tem efeito anticancerígeno através da mediação de mecanismos que envolvem a diferenciação celular, apoptose de células cancerígenas, redução da proliferação celular, inibição da angiogénese e metastização [5].

8.1.4.6. Vitamina D na Gestação a aleitamento

Estudos observacionais associam baixos níveis de vitamina D a pré-eclâmpsia, parto pré-termo, vaginose bacteriana, diabetes gestacional, infertilidade e endometriose [60].

In utero, o feto está totalmente dependente da vitamina D materna. Durante o 1º e 2º trimestres, o feto desenvolve a maioria dos sistemas orgânicos, bem como a matriz de colagénio para o seu esqueleto. No último trimestre, inicia-se a calcificação do esqueleto. Para o efeito surge um aumento da formação de 1,25(OH)D nos rins maternos e placenta. A severidade do raquitismo fetal está diretamente associada com o decréscimo dos níveis de 25(OH)D na circulação materna [61].

Numa revisão sistemática de De-Regil e colaboradores [62], envolvendo um total de 2 833 mulheres, observou-se aumento da concentração de 25-hidroxivitamina D e uma redução do risco de pré-eclâmpsia, de parto pré-termo e de filhos com baixo peso ao nascer em resultado da suplementação com vitamina D. No entanto, não houve diferença evidente entre os grupos relativamente aos *outcomes*: diabetes gestacional, efeitos adversos, cesariana, nados-mortos ou mortes neonatais. Estes autores ainda referem que “a suplementação com vitaminas na gravidez não é consensual, sendo diferentes as recomendações das principais *guidelines* europeias; a OMS (Organização Mundial de Saúde) e a NICE (*The National Institute for Health and Care Excellence*) recomendam apenas a suplementação de ácido fólico e vitamina

D. Segundo estas sociedades científicas, as mães devem ser informadas sobre os benefícios da manutenção dos níveis de vitamina D durante a gravidez e aleitamento, para a sua saúde e do seu bebé, sendo recomendada a administração diária de 10mg de vitamina D, integrada no *Healthy Start Multivitamin Supplement*, atualmente recomendado e participado pelo NHS (National Health System).”

A concentração de vitamina D no leite humano e no colostro é inadequada durante a lactação, tanto para a mãe como para o lactente, pelo que se recomenda a suplementação da mãe. Para manter a concentração de 25(OH)D acima dos 30ng/mL, as mulheres em amamentação deverão tomar um suplemento multivitamínico diário com pelo menos 1000UI de vitamina D [5].

No entanto, De-Regil e colaboradores [62] advogam que “Não é conhecida a segurança da toma de vitamina D na gravidez, sendo insuficiente a evidência sobre os seus efeitos adversos, ou potenciais riscos, para determinar com segurança a sua administração como suplemento na gravidez.”

8.1.4.7. Síndrome da fragilidade

A síndrome da fragilidade resulta de um processo natural do envelhecimento e caracteriza-se por sarcopenia, perda de peso, fraqueza, cansaço, lentidão de movimentos e atividade física reduzida. A fragilidade está associada com um aumento do risco de quedas, hospitalização e incapacitação e mortalidade [63].

Em contrapartida como referido anteriormente a suplementação combinada de cálcio e vitamina D tem sido associada à redução do risco de quedas e melhoria da performance muscular em idosos e mulheres pós menopausa, indivíduos institucionalizados, doentes com osteoporose e em pacientes submetidos a terapêutica com glucocorticóides [53]. Pelo exposto, a suplementação com vitamina D poderá contribuir para contrariar a síndrome da fragilidade.

8.1.5. Toxicidade da Vitamina D

A toxicidade pela vitamina D a partir das suas fontes naturais é uma situação excepcional. Quando ocorre, é geralmente de causa iatrogénica. Associa-se a hipercalcémia, vômitos, sede, poliúria, calcificações ectópicas, dano tecidual generalizado e letalidade [64].

De acordo com dados da *The Food and Nutrition Board of the National Academy of Sciences of USA* a dose tóxica de vitamina D situa-se acima de 2000 UI diárias. Para outros autores, o uso continuado de vitamina D até 10 000 UI diariamente é seguro [2]. Segundo a IOM [65] o limite máximo tolerado de vitamina D é de 1000UI/dia para crianças de 0-6 meses de idade, 1500UI/dia entre os 6-12 meses, 2500 UI/dia entre 1-3 anos, 3000UI/dia para crianças com 4-8 anos e 4000UI/dia para todos os indivíduos com mais de 9 anos de idade.

8.1.6. 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 desejados (acima de 30ng/mL) [29], uma vez que existem diferenças na absorção, armazenamento e metabolismo da vitamina, muitas vezes na dependência de patologia subjacente. Também deve haver especial atenção à toma concomitante de outros fármacos com interferência no metabolismo da vitamina D e que possam potenciar a sua toxicidade [2]. Em Portugal a DGS recomenda administração de vitamina D a todos os lactentes desde a primeira consulta até aos 12 meses. A maioria dos clínicos suplementa com 800 UI/dia de vitamina D. Carvalho e Barge [13], baseados numa meta-análise, recomendam a suplementação com 400 UI/L/dia de vitamina D a todos os lactentes em aleitamento materno exclusivo ou até que estes ingiram pelo menos 1L de leite artificial diariamente.

A DGS publicou em Abril de 2008, uma circular informativa aconselhando a suplementação de 700 a 800 UI por dia juntamente com cálcio (1000 a 1200 mg diários em pessoas com mais de 65 anos e com risco de fratura). No entanto, estudos também revelam boa eficácia da administração semanal de vitamina D numa dose superior. 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) [2].

Alguns consensos internacionais, nomeadamente da NOF (*National Osteoporosis Foundation-USA*) e da IOF (*International Osteoporosis Foundation*), sugerem respetivamente a suplementação com 800 a 1000 UI e de pelo menos 700 a 800 UI diárias de vitamina D. Para satisfazer os seus requisitos de manutenção de 25(OH)D acima dos 30ng/mL, as mulheres em amamentação deverão tomar um suplemento multivitamínico diário com pelo menos 1000UI de vitamina D [1].

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 [2]. Da mesma forma recomenda a administração 600 a 1000 UI/dia nos indivíduos com idades entre 1 e 18 anos.

Para outros autores bastará manter valores superiores a 20 ng/mL a fim de conseguir uma boa saúde óssea. No entanto, segundo Vaz-Carneiro [34] e Manson e colaboradores [66] a ideia de que a totalidade da população deva atingir esse valor não é adequada porque “ignora que mais de 98% da população precisa de menos, devido a variação individual de necessidades” incluindo a exposição solar. “Neste contexto, apenas uma pequena percentagem dos pacientes necessita de suplementação vitamínica. Na prática, para que toda a população atingisse os tais

20 ng/mL (baseada na associação entre a ingestão referida e o nível sérico que se pretende alcançar - que se designa como *recommended dietary allowance*) – seria necessária uma ingestão regular muito significativa de vitamina D pela grande maioria da população, com os potenciais impactos clínicos (efeitos adversos tipo nefrolitíase, fraturas, etc.) e – não menos importante – financeiros”, refletindo-se num sobre tratamento. Ainda segundo este autor, “um simples passeio de manga curta de 6 - 7 minutos durante o dia no verão, ou 7 - 40 minutos de área maximamente exposta no inverno é suficiente para a manutenção de níveis adequados de vitamina”.

Paralelamente, trabalhos recentes apontam para diversas lacunas no conhecimento científico não permitindo concluir sobre as vantagens da suplementação da vitamina D. Impõe-se a necessidade de realizar mais estudos que segundo Taylor [67], baseado em análises da IOM (2011), deverão seguir algumas orientações, das quais se destacam: informação sobre as relações dose-resposta; elucidação de mecanismos relacionados com a ingestão adequada de cálcio vs diminuição da necessidade de vitamina D para a saúde dos ossos; compreensão do mecanismo de ação da vitamina D na fisiologia humana; elucidação sobre a relação entre a exposição ao sol e a necessidade de vitamina D; controlo da variabilidade em torno das medidas das concentrações séricas de 25 (OH) D devido a diferentes metodologias analíticas usadas; compreensão da relação não linear entre as concentrações séricas de 25 (OH) D e aumento da exposição à vitamina D.

Vaz-Carneiro [34] alerta ainda para “a não existência de estudos comparando benefícios e riscos em pacientes rastreados *versus* não rastreados – o que seria a evidência mais importante para suportar esta decisão”.

8.1.7. Papel da Medicina Geral e Familiar

Como referido, a deficiência em vitamina D encontra-se instalada na população portuguesa. A hipovitaminose D está implicada em numerosas patologias, sendo que a sua correção através da suplementação de vitamina D é por princípio segura, de baixo custo e fácil de administrar. Assim, a melhoria na saúde da população com o objetivo de combater o défice em vitamina D deveria ser assumido pela Medicina Geral e Familiar como uma meta a atingir. Atualmente dispomos do APGAR saudável, método de avaliação em saúde da pessoa e que abrange o nível de realização pessoal, família, trabalho, amigos, sociedade, estilos de vida e morbilidades [68]. Seria de todo o interesse perceber a relação entre os níveis de vitamina D e o APGAR saudável, particularmente no capítulo “Morbilidades”. Para o efeito será necessário um vasto estudo que permita caracterizar a população portuguesa relativamente ao défice de vitamina D, de acordo com a faixa etária, sexo, estado de fisiológico (gravidez, amamentação), patologia (cancro, diabetes mellitus, insuficiência renal), e desta forma perceber a necessidade de suplementar e em que dosagem as populações específicas obedecendo ainda às orientações preconizadas por Taylor [67]. Enquanto esse estudo não existir na população seria prudente suplementar a população de acordo com as *guidelines* disponíveis. Este princípio poderá implicar uma cooperação voluntária e consistente ao longo da vida pelo que o médico de família, muito para além de prescrever a vitamina, terá de saber informar e sensibilizar o seu doente, a fim de garantir a adesão à terapêutica e abranger maior alvo da população.

Todavia o aporte adequado de vitamina D não deve limitar-se à sua suplementação em cuidados primários. A MGF tem o papel de educar para a saúde sob todos os aspetos. Fomentar sempre uma dieta equilibrada e saudável que inclua a ingestão de peixe rico em vitamina D de forma adequada. Neste seguimento seria fundamental averiguar se uma dieta

rica em vitamina D acompanhada de hábitos de vida saudáveis com exposição solar adequada seriam o suficiente para controlar a hipovitaminose D.

Manson e colaboradores [66] referem que ao invés de uma suplementação generalizada das populações se deverá encorajar os pacientes e o público a escolher alimentos que contenham, ou sejam suplementados com vitamina D. Importa relembrar que a população idosa portuguesa, tantas vezes carenciada, poderá ter um acesso restrito a estes bens alimentares, sendo importante sensibilizar os governantes para esta questão. Por outro lado, vale a pena salientar que uma dieta vegetariana cada vez mais em voga não cumpre com os requisitos de vitamina D. Mais ainda, apesar da corrida aos multivitamínicos vendidos em farmácias e ervanárias, acessíveis a qualquer consumidor, o seu teor em vitamina D fica aquém do adequado a uma correta suplementação, sendo importante desmistificar esses conceitos. Importa não esquecer que a principal fonte de Vitamina D é a exposição solar. Neste sentido é fundamental educar a população para um estilo de vida que crie hábitos de vida ao ar livre que incluam uma componente recreativa como passeio desporto, lazer etc., sem colidir com a proteção adequada aos raios UV onde o uso protetores solares, sem exageros, são uma demanda. Recordando Vaz-Carneiro [34] “um simples passeio de manga curta de 6 - 7 minutos durante o dia no verão, ou 7 - 40 minutos de área maximamente exposta no inverno é suficiente para a manutenção de níveis adequados de vitamina”. Adicionalmente aos UV, a proteção deve ser estendida à desidratação e calor excessivo. Assim devem escolher-se as horas adequadas do dia, bem como a época do ano mais favorável à exposição solar.

Por outro lado é fundamental averiguar o papel de compostos ambientais como o glifosato na diminuição dos valores de vitamina D onde todos, mas sobretudo a Saúde Pública, têm um papel importante a desempenhar.

Por fim é necessário refletir sobre o mediatismo em torno da suplementação da vitamina D no contexto dos seus benefícios para a saúde. Atualmente existem inúmeras formulações no mercado livre cuja toma deve ser controlada. Por um lado, porque os níveis adequados devem ser prescritos pelo médico, por outro não deve haver sobreposição de dosagens e por outro o doente poderá ser alvo de patologia de risco para o desenvolvimento de hipervitaminose D, ou mesmo fazer medicação que interfira no metabolismo desta vitamina.

8.1.7.1. A família e os cuidados de saúde

A família, proveniente do latim *familus*, que significa “servidor”, evolui de acordo com culturas, tradição, contexto político, social e económico. Mantém critérios constantes pela aliança (forma de relação que significa afinidade e união conjugal) e pela filiação (modo de descendência) [69]. A família é assim formada por um conjunto de pessoas relacionadas pelo sangue ou casamento (embora não necessariamente), que vivem na mesma casa e com o compromisso mútuo de cuidarem uns dos outros ao longo do tempo (Agostinho & Rebelo, 1988, citando Garcia-Shelton & Brody, 1983, Smilkstein, 1983, e Christie-Seely, 1984) [68]. Segundo o autor Caniço [68] a família é funcional quando os limites entre os seus elementos são claros, havendo ligações sólidas entre os elementos de cada subsistema, a chefia é bem aceite pelos chefiados e as responsabilidades são assumidas e partilhadas em situações difíceis. Porém, a família nem sempre é funcional, o que poderá condicionar a prestação dos cuidados necessários de saúde aos seus elementos, no qual se poderá incluir a toma medicamentosa adequada, nomeadamente a vitamina D que tem vindo ser retratada. Também importa referir o conceito de famílias instáveis, nas quais não predomina o sentido de “família unida” próprio das famílias estáveis. Por exemplo, na família *permissiva* os pais não são capazes de disciplinar os filhos. Logo seria de questionar a eficácia da suplementação da vitamina D nos filhos se estes estiverem em desacordo. Neste âmbito, a Medicina Geral e Familiar em interação com a família é a entidade responsável por elaborar um plano de

cuidados à família que confira adequação aos objetivos de cuidados de saúde como a suplementação de vitamina D.

8.2. Conclusão

Com esta revisão bibliográfica é possível deduzir que a população em geral e em particular a população portuguesa apresenta carência de vitamina D e que será benéfico para a saúde das pessoas corrigir esse défice.

Também se admite que, em algumas circunstâncias, as fontes naturais de vitamina D não são suficientes para suprir as necessidades desta vitamina. Em parte contribuirá um comportamento de proteção contra o sol. Assim, não sendo ainda um dado cientificamente inquestionável, este estudo encoraja a medida de suplementação de praticamente toda população portuguesa, através da prestação de cuidados de saúde primários. Desta forma, para além da suplementação atualmente recomendada pela DGS e que inclui crianças até ao ano de idade e pessoas em idade geriátrica com risco de fratura, a restante população deveria ser sujeita a suplementação com exceção das grávidas. Para estas, a evidência sobre os seus efeitos adversos, ou potenciais riscos, não estão devidamente esclarecidos a fim de estabelecer com segurança a administração de vitamina D como suplemento na gravidez.

A *Endocrine Society* recomenda a administração de 1500 a 2000 UI de vitamina D diariamente nos adultos e 600 a 1000 UI/dia nos indivíduos com idades entre 1 e 18 anos. Todavia, serão necessários mais estudos a fim de adequar os valores de suplementação da população alvo tendo em conta a uniformização da metodologia de deteção de vitamina D, bem como importa ter em consideração a época do ano, género, raça, gestação, patologia associada/medicação e idade. Na realidade, não é ainda possível emitir recomendações claras e bem fundamentadas acerca dos benefícios e riscos da administração de vitamina D como

medida preventiva de doenças. Neste enquadramento deverão sempre ser incentivadas políticas de saúde para a prática de um estilo de vida saudável com atividades ao ar livre e uma dieta adequada e, naturalmente, rica em vitamina D.

Nunca esquecer que poderão existir patologias de base como a doença renal crónica, alteração da função hepática, medicação com anti convulsivantes, que possam interferir no metabolismo da vitamina D. Nesse sentido, e tanto quanto possível, deve procurar tratar-se ou controlar a patologia de base e adequar a suplementação de vitamina D. Importa identificar outras causas de hipovitaminose, como poderá ser o glifosato. A verificar-se o pressuposto dever-se-ão tomar medidas no sentido da redução/eliminação ou adequação da sua utilização.

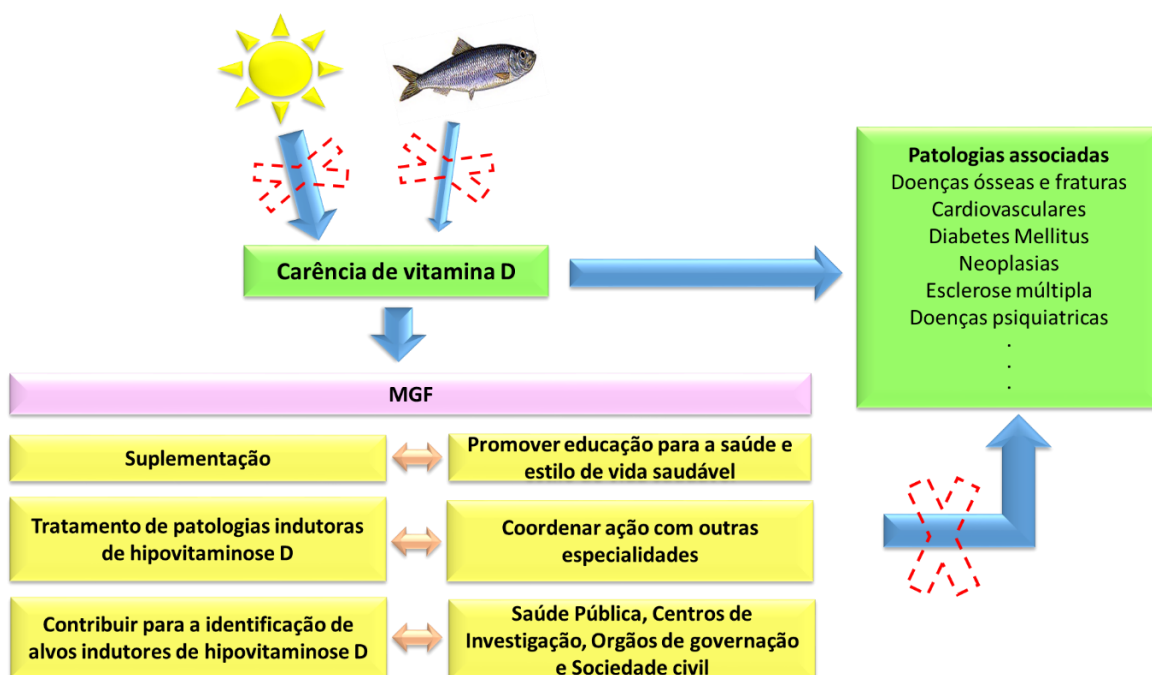


Figura 8. Representação das principais conclusões do trabalho e o papel da MGF com vista a ultrapassar a carência em vitamina D.

É condição da Medicina Geral e Familiar abraçar o constante desafio de promover a saúde e prevenir a doença da sua população. Se em muitas situações esse desafio é árduo e por vezes

inglório, no que diz respeito à suplementação com vitamina D, parece uma tarefa fácil de aplicar e com poucos custos económicos.

9. AGRADECIMENTOS

Manifesto o meu sincero agradecimento e profunda admiração

Ao Professor Doutor José Manuel Silva pela orientação, disponibilidade e pertinência com que acrescentou valor a este trabalho.

Ao Professor Doutor Hernâni Caniço pela orientação, ensinamentos científicos e interesse que sempre demonstrou por esta dissertação.

10. DEDICATÓRIAS

Às minhas filhas Sara e Rita,

a quem entrego todas as páginas que escrevo no livro da minha vida!

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reynolds JA & Bruce IN. Vitamin D treatment for connective tissue diseases: hope beyond the hype? *Rheumatol.* 2017; 56(2):178-186.
2. Carrilho FM. Influência de níveis de vitamina D na actividade da artrite reumatoide 2009. Dissertação de Mestrado. Universidade de Coimbra. 2009.
3. Bikle D. Nonclassic Actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94:26-34.
4. Jones G, Strugnell SA & DeLuca HF. Current Understanding of the Molecular Actions of Vitamin D. *Physiol Rev.* 1998; 78:1193-1231.
5. Holick MF. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:1911-1930.
6. Cutolo M, Pizzorni C & Sulli A. Vitamin D endocrine system involvement in autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev.* 2011; 11(2):84-87.
7. Bikle DD. Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Application. *Chem Biol.* 2014; 21(3): 319-329.
8. Lichtenstein A & grupo de estudos para o uso racional do laboratorio clinico do hospital das clinicas da Faculdade de medicina da Universidade de Sao Paulo *et al.* Vitamina D: ações extraósseas e uso racional. *Rev Assoc Med Bras.* 2013; 59(5):495-506.
9. Nair R & Maseeh A. Vitamin D: The “sunshine” vitamin. *J Pharmacol Pharmacother.* 2012; 3(2):118-126.
10. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L et al. Vitamin D and Human Health: Lessons from Vitamin D Receptor Null Mice. *Endocr Rev.* 2008; 29(6):726-776.
11. Bouillon R, Gielen E & Vanderschueren D. Vitamin D Receptor and Vitamin D Action in Muscle. *Endocrinol.* 2014; 155 (9):3210-3213.

12. Direcção-Geral da Saúde - Divisão de Saúde Materna, Infantil e dos Adolescentes. Saúde Infantil e Juvenil: Programa-tipo de actuação. 2ª ed. Lisboa: Direcção-Geral da Saúde; 2005. <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i008188.pdf>.
13. Carvalho M & Barge S. Suplementação com vitamina D em lactentes: que evidência? Rev Port Clin Geral. 2011; 27:302-309.
14. Nieves JW. Osteoporosis: the role of micronutrients. Am J Clin Nutr. 1999; 81:1232-1239.
15. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. Neurology. 2004; 62 (1):60-65.
16. McGrath J, Saari K, Hakko H, et al. Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia: a Finnish birth cohort study. Schizophr Res. 2004; 67(2-3):237-245.
17. Kotepui M. Diet and risk of breast cancer. Contemp Oncol (Pozn). 2016; 20(1):13-19.
18. Wei MY, Garland CF, Gorham ED, et al. Vitamin D and prevention of colorectal adenoma: a meta-analysis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008; 17:2958-2969.
19. Brandstedt J, Almquist M, Manjer J, et al. Vitamin D, PTH, and calcium and the risk of prostate cancer: a prospective nested case-control study. Cancer Causes Control. 2012; 23:1377-1385.
20. Shui IM, Mucci LA, Kraft P, et al. Vitamin D-related genetic variation, plasma vitamin D, and risk of lethal prostate cancer: a prospective nested case-control study. J Natl Cancer Inst. 2012; 104:690-699.
21. Martins D, Wolf M, Pan D et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arch Intern Med. 2007; 167(11):1159-1165.
22. Judd SE, Nanes MS, Ziegler TR, et al., Optimal vitamin D status attenuates the age-associated increase in systolic blood pressure in white Americans: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Clin Nutr. 2008; 87(1):136-141.
23. Grey A, Lucas J, Horne A, et al., Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90:2122-2126.

24. Raposo L, Martins S, Ferreira D, et al., Vitamin D, parathyroid hormone and metabolic syndrome – the POMETS study. *BMC Endocrine Disorders*. 2017; 17:71. doi 10.1186/s12902-017-0221-3.
25. Zadak Z, Hyspler R, Ticha A, et al., Antioxidants and vitamins in clinical conditions. *Physiol Res*. 2009; 58(Suppl 1):13-17.
26. Santos MJ, Fernandes V & Garcia FM. Carência de Vitamina D numa População Hospitalar: Uma Fotografia pela Perspetiva Laboratorial - Vitamin D Insufficiency in a Hospital Population: A Photograph from the Laboratory Perspective. *Acta Med Port*. 2015; 28(6):726-734.
27. Miyamoto T, Katsuyama E, Kanagawa H et al., Vitamin D Deficiency with High Intact PTH Levels is More Common in Younger than in Older Women: A Study of Women Aged 39-64 Years. *J Med*. 2016; 65(2):33-38.
28. Alves M, Bastos M, Leitão F, et al., Vitamina D - importância da avaliação laboratorial. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab*. 2013; 8(1):32-39.
29. Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr*. 2005; 135:317-322.
30. Bordallo CF & Saavedra MS. Controversies in measuring 25 (OH) Vitamin D: comparison of two methodologies. *Rev Argent Endocrinol Metab*. 2011; 48(2):69-77.
31. Ben Schöttker, Jansen EHJM, Haug U, et al. Standardization of Misleading Immunoassay Based 25-Hydroxyvitamin D Levels with Liquid Chromatography Tandem-Mass Spectrometry in a Large Cohort Study. *PLOS ONE*. 2012; 7(11). doi.org/10.1371/journal.pone.0048774
32. Le Goff C, Cavalier E, Souberbielle J-C et al. Measurement of circulating 25-hydroxyvitamin D: A historical review. *Pract Lab Med*. 2015; 2(1-14). doi.org/10.1016/j.plabm.2015.04.001
33. Torrubia B, Alonso L, López-Ramiro E et al. Comparación entre dos inmunoensayos automatizados por quimioluminiscencia para la cuantificación de 25(OH) vitamina D. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2016; 8(2):70-74.

34. Vaz-Carneiro A. Vitamina D na Prevenção de Doenças Crónicas: Uma Análise Baseada na Evidência Científica. *Vitamin D in the Prevention of Chronic Diseases: An Evidence Based Analysis Acta Med Port.* 2017; 30(5):351-353.
35. Clemens TL, Henderson SL, Adams JS & Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesis vitamin D3. *Lancet.* 1982; 1:74-76.
36. Siegel RL, Miller KD & Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016; 66:7-30.
37. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J et al. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987; 64:1165-1168.
38. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006; 92:4-8.
39. Palacios C & Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013; 12:1-8.
40. Santiago T, Rebelo M, Porto J et al. Hipovitaminose D em Doentes Internados num Serviço de Medicina Interna. *Acta Med Port.* 2012; 25(2):68-76.
41. Passeri G, Vescovini R, Sansoni P, et al. Italian Multicentric Study on Centenarians. Calcium metabolism and vitamin D in the extreme longevity. *Exp Gerontol.* 2008; 43(2):79-87.
42. Valencia CAR, Arango JVA. Vitamin D (25(OH)D) in patients with chronic kidney disease stages 2-5. *Colomb Med (Cali).* 2016; 47(3):160-166.
43. Lotito A, Teramoto M, Cheung M, et al. Serum Parathyroid Hormone Responses to Vitamin D Supplementation in Overweight/Obese Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Nutrients.* 2017; 9(3). doi: 10.3390/nu9030241
44. Yang BB, Chen YH, Zhang C et al. Low vitamin D status is associated with advanced liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Endocrine.* 2017; 55(2):582-590.
45. Calton EK, Keane KN, Newsholme P & Soares MJ. The Impact of Vitamin D Levels on Inflammatory Status: A Systematic Review of Immune Cell Studies. *PLoS One.* 2015; 10(11). doi: 10.1371/journal.pone.0141770

46. Chang ET & Delzell E. Systematic review and meta-analysis of glyphosate exposure and risk of lymphohematopoietic cancers. *J Environ Sci Health B*. 2016; 51(6):402-434.
47. IARC. Glyphosate *in* IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 112. International Agency for Research on Cancer (IARC); Lyon, France. 2015.
48. Samsel A & Seneff S. Glyphosate, pathways to modern diseases II: Celiac sprue and gluten intolerance. *Interdiscip Toxicol*. 2013; 6(4):159-184.
49. Cardoso S, Santos A, Guerra RS et al. Association between serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and ultraviolet index in Portuguese older adults: a cross-sectional study . *BMC Geriatrics*. 2017; 17:256 doi:10.1186/s12877-017-0644-8
50. Rebelo-Marques A, Moreira RT, Nunes AC et al. A vitamina D nos Cuidados de Saúde Primários, a importância do seu doseamento e a sua suplementação. *Patient Care*. 2017; 22:30-41.
51. Vieth R. Why the optimal requirement for Vitamin D3 is probably much higher than what is officially recommended for adults. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004; 89-90:575-579.
52. Shoback D, Sellmeyer D & Bikle D. Metabolic Bone Disease. In: Gardner D, Shoback. *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology* 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2011. p227-284.
53. Zittermann A, Gummert JF. Nonclassical vitamin D action. *Nutrients*. 2010; 2(4):408-425.
54. Ceglia L. Vitamin D and its role in skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009; 12(6):628-633.
55. Zhao JG, Zeng XT, Wang J & Liu L. Association Between Calcium or Vitamin D Supplementation and Fracture Incidence in Community-Dwelling Older Adults - A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2017; 318(24):2466-2482. |
56. Kienreich K, Tomaschitz A, Verheyen N et al. Vitamin D and cardiovascular disease. *Nutrients*. 2015; 5(8):3005-3021.
57. Pérez-Hernández N, Apton-Duque G, Nostroza-Hernández MC et al. Vitamin D and its effects on cardiovascular diseases: a comprehensive review . *Korean J Intern Med*. 2016; 31(6):1018-1029.

58. Mitri J, Muraru MD & Pittas G. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. *Eur J Clin Nutr.* 2011; 65(9):1005-1015.
59. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85:1586-1591.
60. Grundmann M & von Versen-Höynck F. Vitamin D - roles in women's reproductive health? *Reprod Biol Endocrinol.* 2011; 9:146. doi: 10.1186/1477-7827-9-146
61. Chakhtoura M, Nassar A & Arabi A. Effect of vitamin D replacement on maternal and neonatal outcomes: a randomised controlled trial in pregnant women with hypovitaminosis D. A protocol. *BMJ Open.* 2016; 6(3). doi:10.1136/bmjopen-2015-010818
62. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK & Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy (Review). *Cochrane database syst rev.* 2016; 14(1). doi: 10.1002/14651858
63. Tajar A, Lee DM, Pye SR, O'Connell MDL et al. The association of frailty with serum 25-hydroxyvitamin d and parathyroid hormone levels in older european men. *Age Ageing.* 2013; 42(3):352-359.
64. Kennel KA, Drake MT & Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. *Mayo Clin Proc.* 2010; 85(8):752-757.
65. Institute of Medicine (US). Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. In *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*; National Academies Press: Washington, DC, USA, 2011.
66. Manson JE, Brannon PM, Rosen CJ & Taylor CL. Vitamin D Deficiency - Is There Really a Pandemic? *N Engl J Med.* 2016; 375(19):1817-1820.
67. Taylor CL, Sempos CT, Davis CD & Brannon PM. Review Vitamin D: Moving Forward to Address Emerging Science. 2017. *Nutrients.* 2017; 9(12): 1308. doi: 10.3390/nu9121308
68. Caniço H. Os novos tipos de família e novo método de avaliação em saúde da pessoa – Apgar Saudável. Volume I. Dissertação de Doutoramento. Universidade de Coimbra. Coimbra. 2015.

69. Caniço H, Bairrada P, Rodríguez E & Carvalho A in *Novos Tipos de Família, Plano de Cuidados*.
Imprensa da Universidade de Coimbra. Coimbra. 2010.