



Revista da ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA

www.ramb.org.br



Artigo de revisão

Vitamina D: ações extraósseas e uso racional

**Arnaldo Lichtenstein^{a,*}, Mario Ferreira-Júnior^a, Maria Mirtes Sales^b,
Francisco Bueno de Aguiar^c, Luiz Augusto M. Fonseca^d, Nairo M. Sumita^b,
Alberto J.S. Duarte^b e Grupo de Estudos para o Uso Racional do Laboratório Clínico
do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**

^a Serviço de Clínica Geral e Propedêutica, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^b Divisão do Laboratório Central - LIM03, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^c Serviço de Emergências Clínicas, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^d Serviço de Imunologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Histórico do artigo:

Recebido em 2 de janeiro de 2013

Aceito em 3 de maio de 2013

On-line em 4 de outubro de 2013

Palavras-chave:

Vitamina D

Doenças cardiovasculares

Câncer

Diabetes

Quedas

Revisão

Keywords:

Vitamin D

Cardiovascular diseases

Cancer

Diabetes

Falls

Review

R E S U M O

O número de dosagens do nível sérico de vitamina D tem apresentado crescimento muito expressivo nos últimos anos em todo o mundo. No Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo houve aumento de cerca de 700% em quatro anos nas solicitações desse hormônio. No entanto, há controvérsias na literatura sobre a real utilidade de sua dosagem e/ou suplementação, exceto em situações diretamente relacionadas ao metabolismo ósseo. No presente trabalho são revistos o metabolismo, as fontes e as ações da vitamina D no organismo. Estudos observacionais, ensaios clínicos, revisões sistemáticas e metanálises, cujo foco é a relação entre vitamina D e doenças ou condições clínicas, como câncer, doenças cardiovasculares, diabetes e quedas, foram pesquisados na literatura, analisados e discutidos. Os resultados estão apresentados em forma de perguntas e respostas, tabelas e figura. Discute-se o papel da vitamina D em todas essas situações, e salientam-se os pontos controversos.

© 2013 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Vitamin D: non-skeletal actions and rational use

A B S T R A C T

Recent years have witnessed a substantial increase in the number of seric determinations of vitamin D, in a worldwide basis. At Hospital das Clínicas of Faculdade de Medicina of Universidade de São Paulo that increase reached 700% over the last four years. Nevertheless there are many controversies on the literature about the role of vitamin D in conditions unrelated to the musculoskeletal system. In this study the metabolism, sources and actions of vitamin D on the body are reviewed. Observational studies, clinical trials, systematic reviews and meta-analysis which focused on the relationship between the vitamin and conditions such as cancer, cardiovascular disease, diabetes and falls were searched on the literature, analyzed

* Autor para correspondência.

E-mail: alichten@usp.br (A. Lichtenstein).

0104-4230/\$ – see front matter © 2013 Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ramb.2013.05.002>

and discussed. Results are presented as quiz and answer, tables and a figure. The role of vitamin D on the above-mentioned conditions is discussed, and the controversial issues stressed.

© 2013 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

Contexto

O número de exames laboratoriais solicitados vem subindo progressivamente em todo o mundo. Dentre eles, destaca-se a dosagem da vitamina D. O número dessas análises no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), subiu de 6.810 em 2007 para 52.997 em 2011, com um crescimento adicional de 60% em 2012, sem que tenha ocorrido aumento equivalente do número de pacientes atendidos no mesmo período. Isso provavelmente decorre do recente aumento exponencial do número de estudos publicados na literatura médica, abordando o possível papel da vitamina D em diferentes situações clínicas além das ósseas.¹ Estudos realizados nos Estados Unidos mostram que 3/4 da população branca e 90% das populações negra, hispânica e asiática daquele país têm baixas concentrações sanguíneas de vitamina D. Estima-se que mais de 1 bilhão de pessoas no mundo tenham níveis baixos de vitamina D,² o que parece configurar uma verdadeira “epidemia” de hipovitaminose D, com possíveis consequências graves para a saúde pública. Alternativamente, pode-se argumentar que níveis séricos baixos de vitamina D podem ser apenas um mero indicador relacionado a hábitos de vida pouco saudáveis ou à saúde debilitada e, exceto nos casos de raquitismo e osteomalácia, podem não estar, necessariamente, implicados na causa de outras doenças.

No presente estudo, revemos a fisiologia da vitamina D e seus métodos de dosagem e avaliamos criticamente as mais recentes evidências sobre alguns dos possíveis efeitos extraósseos da vitamina D, apresentadas em ensaios clínicos, revisões sistemáticas, metanálises e revisões tradicionais da literatura, além das recomendações de diferentes sociedades internacionais para a sua dosagem e suplementação.

Suprimentos de vitamina D

As principais formas de apresentação biológica da vitamina D ou calciferol (grupo de substâncias químicas relacionadas à vitamina D) na natureza e no organismo humano estão apresentadas na tabela 1.

As necessidades de vitamina D são de 600 UI/dia para pessoas de 1-70 anos e de 800 UI/dia para pessoas acima de 70 anos, o que resulta em níveis séricos acima de 20 ng/mL, desde que haja um nível mínimo de exposição ao sol.

Os níveis séricos de vitamina D são influenciados por diversos fatores, como a obesidade, exposição solar, atividade física, estado nutricional, pigmentação da pele e medicações. Pacientes que sofreram cirurgia bariátrica e indivíduos com insuficiência renal crônica têm maior risco de apresentar deficiência de vitamina D. Negros necessitam de 3-5 vezes mais

Tabela 1 – A vitamina D na natureza e no organismo humano

Nomenclatura	Característica
Colecalciferol ou vitamina D3	Presente em alimentos de origem animal e em suplementação vitamínica
Ergocalciferol ou vitamina D2	Presente no óleo de fígado de bacalhau e outros peixes (salmão, cavala e arenque), além de fontes vegetais e cogumelos
Calcifediol ou calcidiol ou 25-hidroxivitamina-D3 ou 25(OH)D3	Forma habitualmente dosada no organismo humano; tem meia-vida de 2 a 3 semanas
Calcitriol ou 1,25-diidroxitamina-D3 ou 1,25(2OH)D3	Forma ativa no organismo humano; tem meia-vida de 4 horas e pode ser dosada em condições clínicas específicas

exposição ao sol que brancos para produzirem as mesmas quantidades de vitamina D. O uso de protetor solar de fator 30 diminui a produção de vitamina D em mais de 95%. Anticonvulsivantes e drogas antirretrovirais aceleram o catabolismo da vitamina D. Fontes endógenas de vitamina D duram duas vezes mais tempo no organismo que as exógenas.^{2,3}

A seguir temos a quantidade de vitamina D em cada um dos alimentos:

Óleo de fígado de bacalhau	400–1.000 UI/1colher de chá (D3)
Salmão fresco selvagem	600–1.000 UI/100 mL (D3)
Salmão fresco criado em cativeiro	100–250 UI/100 mL (D3, D2)
Salmão enlatado	300–600 UI/100 mL (D3)
Sardinhas em lata	300 UI/100 mL (D3)
Cavala em lata	250 UI/100 mL (D3)
Atum em lata	236 UI/100 mL (D3)
Cogumelos shitake frescos	100 UI/100 mL (D2)
Cogumelos shitake secos	1.600 UI/100 mL (D2)
Gema de ovo	20 UI/unidade (D3,D2)

Metabolismo

A maior fonte de vitamina D está na epiderme. A vitamina D3 é produzida na pele por uma reação mediada pelos raios ultravioleta B (UVB) cujo comprimento de onda está situado na faixa de 290-315 nm. Essa reação é fotolítica, não enzimática, e converte 7-diidrocolesterol a pré-vitamina D3. A pré-vitamina D3 sofre outra reação não enzimática, a qual produz na pele uma isomerização térmica atingindo um pico de vitamina D em 30-60 dias após a exposição solar. Da pele, a vitamina D3 entra na circulação chegando ao fígado onde enzimas da família P450, a convertem em 25-hidroxivitamina-D3 ou 25(OH)D3 (calcidiol). A 25(OH)D3 se liga às proteínas séricas permanecendo

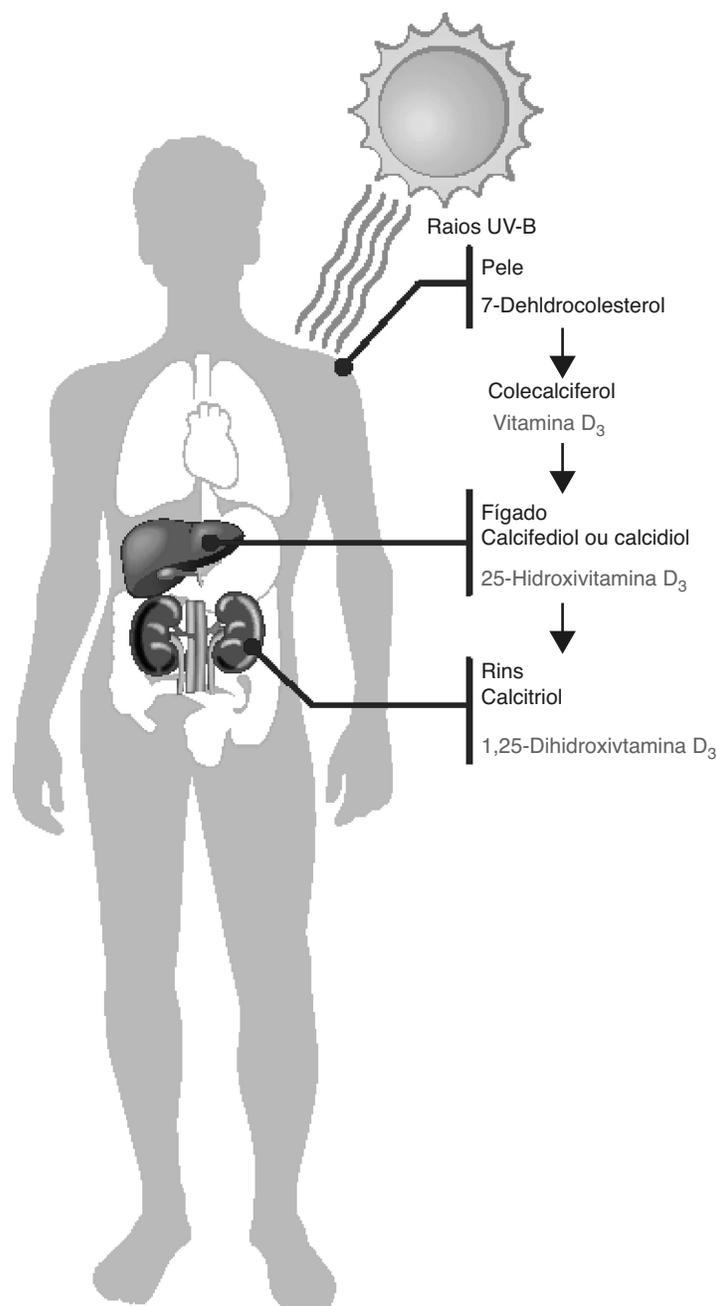


Figura 1 – Metabolismo e nomenclaturas da vitamina D.

como o metabólito mais estável da vitamina D sendo sua dosagem o teste mais indicado para avaliar o status corporal. Ela relaciona-se com a síntese cutânea e com a ingestão.⁴

A 25(OH)D₃ é convertida a 1,25-diidroxitamina D ou 1,25(2OH)D₃ (calcitriol) pela enzima mitocondrial CYP27B1-hidroxilase das células epiteliais dos túbulos proximais renais (fig. 1). A 1,25(2OH)D₃ é a que se liga aos receptores teciduais de alta afinidade, modulando a expressão gênica e ações subsequentes. Sua concentração é de cerca de 0,1% da do pró-hormônio 25(OH)D₃. Sua síntese é estimulada pelo paratormônio (PTH) e inibida pelo fator de crescimento de fibroblasto 23 (FGF23), produzido nos osteócitos. Assim, uma queda da 25(OH)D₃ estimula a produção de PTH.

No intestino, a vitamina D estimula a absorção de cálcio e fósforo. Sem vitamina D apenas 10-15% do cálcio e 60% do fósforo da dieta são absorvidos.² Em quantidade suficiente a vitamina D aumenta em 30-40% a absorção do cálcio e em 80% a do fósforo. A 1,25(2OH)D₃ se liga a receptores específicos (do inglês vitamin D receptors ou VDR) dos osteoblastos estimulando a expressão RANK-ligante. Este interage com o receptor ativador do fator nuclear kappa-beta, que induz monócitos imaturos a se transformarem em osteoclastos maduros, que por sua vez liberam os estoques de cálcio dos ossos. Além disso, do ponto de vista evolucionário, a vitamina D gera uma citocina que protege a célula de invasão microbiológica. Esta citocina é

produzida por monócitos-macrófagos e age de maneira intracelular (intracelular).⁵

Métodos de dosagem laboratorial e valores de referência

A dosagem da concentração sérica de 25(OH)D3 é útil na avaliação da carga corpórea de vitamina D, bem como no diagnóstico diferencial das hipercalcemias (que inclui a intoxicação exógena). Já a medida dos níveis séricos de 1,25(2OH)D3 está indicada na insuficiência renal crônica, na hipercalcemia associada a doenças granulomatosas e no raquitismo dependente de vitamina D tipo I.

Atualmente, os métodos ideais para dosagem de 25(OH)D3 são os baseados na cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) ou na espectrometria de massa em sequência, acoplada à cromatografia líquida (LC-MS/MS). Na prática, porém, os imunoenaios automatizados são os métodos mais comumente utilizados pelos laboratórios clínicos. Esse método dosa concomitantemente as vitaminas 25(OH)D2 e 25(OH)D3. Já o HPLC e a espectrometria de massa têm a capacidade de distinguir as duas formas, fornecendo resultados distintos para cada uma das frações.⁶

O nível sérico ideal de 25(OH)D3 ainda não é consensual na literatura. Em teoria, o nível ótimo de vitamina D seria aquele necessário para manter o PTH em níveis adequados. A queda da absorção de cálcio pelo intestino gera uma redução da concentração plasmática de cálcio, o que ativa os receptores sensíveis a cálcio da membrana da paratireoide, liberando PTH e aumentando a expressão do gene de PTH.⁷

A interação do PTH com o receptor PTH/PTHrP da membrana das células epiteliais dos túbulos renais induz a um aumento do gene CYP2/B1. Isso converte 25(OH)D3 em 1,25(2OH)D3. Esta vitamina liga-se a proteínas séricas chegando às células que contêm receptores de vitamina D. No intestino, promovem absorção de cálcio e fósforo e, no osso, liberam cálcio e fósforo da matriz mineral. Quando há normalização dos níveis séricos de cálcio, há liberação de FGF23 pelos ossos, interrompendo o processo.⁸

Esses conhecimentos levaram ao refinamento da definição de insuficiência e deficiência de vitamina D, em termos de aumento de PTH sérico imunorreativo (iPTH). O iPTH se eleva quando os níveis séricos de 25(OH)D3 caem a menos de 30 ng/mL ou 75 nmol/L.

A Sociedade de Endocrinologia Norte-Americana sugere os seguintes valores de referência para 25(OH)D3:

- Deficiência: ≤ 20 ng/mL
- Insuficiência: 21-29 ng/mL
- Ideal: ≥ 30 ng/mL

As alterações do esqueleto são vistas apenas na deficiência de vitamina D. Nos EUA, 25-35% da população feminina está nesse grupo. Existem algumas explicações plausíveis para tais números: queda do consumo de leite (enriquecido com vitamina D), uso de protetores solares, diminuição da exposição ao sol e aumento do índice de massa corpórea da população norte-americana.⁸

Métodos

Revisões sistemáticas e tradicionais de literatura, metanálises e principais ensaios clínicos publicados sobre a dosagem e/ou suplementação de vitamina D e a possível relação com câncer, doenças cardiovasculares, diabetes e quedas foram pesquisados nas bases de dados Medline, Pubmed e Scielo.

Esta pesquisa bibliográfica identificou os artigos submetidos à avaliação crítica, tomando-se como denominador metodológico comum, para cada tipo de situação clínica, as seguintes perguntas:

- Há plausibilidade biológica para a hipótese de que a vitamina D esteja associada à situação clínica?
- Existe evidência epidemiológica associando níveis séricos de vitamina D com a situação clínica, em seres humanos?
- Existem revisões sistemáticas desses estudos de associação de vitamina D com a situação clínica, em seres humanos?
- Essas evidências já são, por si só, conclusivas?
- Existem ensaios clínicos controlados e randomizados (ECCR) que avaliam a relação de suplementação de vitamina D com morbimortalidade?
- Pode-se concluir que a vitamina D esteja associada a morbimortalidade e que a sua reposição possa preveni-la?

Após analisar toda a bibliografia específica agruparam-se os achados consolidados das pesquisas por situações clínicas; em seguida, homogeneizaram-se os achados de modo a permitir a apresentação dos resultados e definir as conclusões.

Resultados

As respostas para as situações clínicas analisadas estão detalhadas a seguir e resumidas na tabela 2.

Câncer

Há plausibilidade biológica para a hipótese de que a vitamina D esteja associada a câncer?

Sim. Estudos com culturas celulares e modelos experimentais com animais sugerem que o 1,25(2OH)D3 (calcitriol) promove a diferenciação celular, inibe a proliferação vascular e de células cancerígenas e, ainda, exhibe propriedades anti-inflamatórias e proapoptóticas.⁹

Existe evidência epidemiológica associando níveis séricos de vitamina D com câncer em seres humanos?

Sim. Correlações ecológicas (p.ex., maior incidência de câncer em países com menor exposição solar, maior mortalidade por câncer no inverno e entre pessoas de pele negra) e alguns estudos observacionais (coortes e casos-controle) isolados associaram baixos níveis séricos de 25(OH)D3 com maior incidência e mortalidade por câncer, embora outros estudos não tenham confirmado essa associação.¹⁰

Existem revisões sistemáticas desses estudos de associação de vitamina D com câncer em seres humanos?

Sim. As metanálises dos estudos observacionais sugeriram uma possível associação entre níveis mais altos de vitamina

Tabela 2 – Resultados dos principais estudos que avaliaram a associação entre os níveis séricos de 25(OH)D3 ou a suplementação de vitamina D com a incidência ou mortalidade de diferentes grupos de doenças e situações clínicas

Grupos de doenças	Resultados de metanálises de estudos de coorte e caso-controle (associação entre nível sérico de 25OH-vitamina D e incidência/mortalidade)	Resultados de ensaios clínicos controlados e randomizados (relação de causa-efeito entre suplementação de vitamina D com incidência/mortalidade)
Câncer	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento de mortalidade em homens com níveis de 25(OH)D3 mais altos (níveis variáveis entre os estudos) (Chung, 2011) - Nenhuma associação do nível sérico de vitamina D com câncer de próstata, mama, endométrio, esôfago, estômago, rins, linfoma não Hodgkin e ovário (Helzlsouer, 2010) - Risco aumentado de câncer de pâncreas com dosagem de 25(OH)D3 acima de 40 ng/mL (Helzlsouer, 2010) - Incidência 6% menor de câncer colorretal a cada incremento de 5 ng/mL da 25(OH)D3 sérica (Chung, 2011) 	<ul style="list-style-type: none"> - Nenhuma relação de causa-efeito foi verificada entre a suplementação de 400 UI de vitamina D/dia + cálcio (grupo controle = placebo) com a incidência ou mortalidade por câncer em geral, colorretal e mama (Manson, 2011) - Nenhuma relação de causa-efeito foi verificada entre a suplementação de 100.000 UI de vitamina D/a cada quatro meses (\pm 833 UI/dia) + cálcio (grupo controle = placebo) com a incidência ou mortalidade por câncer em geral, colo-retal e mama (Manson, 2011) - Redução de incidência (0,40; IC 95% = 0,20-0,82) e de mortalidade (0,23; IC 95% = 0,09-0,60) por câncer em geral, com a suplementação de 1.100 UI de vitamina D/dia + cálcio (grupo controle = só cálcio) (Chung, 2011)
Doença cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento da incidência de HAS (1,76; IC 95% = 1,27-2,44) com níveis de 25(OH)D3 mais baixos (Pittas, 2010) - Risco relativo de incidência e mortalidade por DCV, e mortalidade por AVC, variando de 0,8, com vitamina D sérica de 30 ng/mL, até 2,2, com vitamina D menor que 10 ng/mL (Pittas, 2010) - Não foi encontrada associação consistente entre escores genotípicos ou SNPs individuais relacionados às concentrações de vitamina D com IAM e mortalidade ou fatores de risco para DCV (Jorde, 2012) 	<ul style="list-style-type: none"> - Redução marginal de mortalidade por todas as causas em pacientes que receberam vitamina D + cálcio (0,91; IC 95% = 0,84-0,98); NTT = 151 em três anos; e nenhum efeito significativo para quem recebeu só vitamina D (Rejnmark, 2012) - Nenhuma diferença foi encontrada em valores de PCR e fluxos arteriais entre mulheres de idade média de 63 anos que receberam vitamina D ou placebo (Gepner, 2012) - Nenhuma variação significativa de PA sistólica (-1,9; IC 95% = -4,2 a 0,4) e PA diastólica (-0,1; IC 95% = -0,7 a 0,5) ocorreu entre indivíduos que receberam vitamina D ou placebo, apesar da variação significativa dos níveis séricos de 25(OH)D3 no grupo de estudo (que recebeu vitamina D) (Pittas, 2010) - Nenhuma diferença foi encontrada entre suplementação de vitamina D e placebo em relação a IAM, AVE e AIT (Pittas, 2010)
Diabetes mellitus	<ul style="list-style-type: none"> - Não há estudos mostrando mudança na mortalidade - O <i>National Health and Nutrition Survey</i> (NHANES III) mostrou relação inversa entre níveis séricos de 25(OH)D3 e incidência de diabetes mellitus tipo 2 (Looker, 2002) - O <i>Women's Health Initiative</i> não mostrou efeito protetor de 400UI/dia de Vitamina D em relação à incidência de diabetes mellitus tipo 2 (De Boer, 2008) - A suplementação diária com 4.000 UI de vitamina D reduziu a resistência a insulina quando de níveis de 25(OH)D3 \geq 32 ng/mL (Hurst, 2010) - Não há diferença de prevalência de diabetes tipo 2 entre pessoas com níveis baixos ou altos de 25(OH)D3, exceto no subgrupo de negros em a prevalência de diabetes é maior nos indivíduos com níveis plasmáticos mais baixos de vitamina D (Parker, 2010) 	<ul style="list-style-type: none"> - A revisão sistemática e metanálise de seis estudos levou os autores a concluir que não há efeito da vitamina D sobre a incidência de diabetes mellitus tipo 2 em indivíduos previamente saudáveis, mas que pode haver algum benefício para aqueles com intolerância à glicose (Pittas, 2007) - Outra revisão sistemática e metanálise de oito outros estudos concluiu, de forma semelhante, não haver efeito estatisticamente significativo da vitamina D em pessoas com glicemia inicial normal ou com diabetes estável, porém no subgrupo cuja glicemia basal era alterada a suplementação de vitamina D (700 UI/dia) melhorou o controle posterior da glicemia (Pittas, 2010)
Quedas		<ul style="list-style-type: none"> - Metanálise de cinco ECCR mostrou menor do risco de quedas (OR 0,78; IC 95% = 0,64-0,92) em pacientes que receberam vitamina D, comparados a cálcio isolado ou placebo (Bischoff-Ferrari, 2004) - Em um estudo controlado com 3.717 idosos institucionalizados, a suplementação de vitamina D não reduziu as quedas ou fraturas (Law, 2006) - Metanálise de ECCR comprovou a redução de quedas com suplementação de 700 UI/dia ou superior de vitamina D (Bischoff-Ferrari, 2009) - A suplementação de 500.000 UI/ano de vitamina D não reduziu o número de quedas em 2.256 australianas, não institucionalizadas (Sanders, 2010)

D com discreta redução da incidência de câncer colorretal, aumento da mortalidade por câncer em geral (apenas em homens), e nenhuma associação com câncer de próstata e mama.¹⁰ A análise conjunta de 10 estudos de coorte incluídos

no *Vitamin D Pooling Project* também não encontrou associação significativa de vitamina D com cânceres menos frequentes (endométrio, esôfago, estômago, rins, linfoma não Hodgkin, ovário e pâncreas). Ao contrário, maior risco de câncer

pancreático foi associado a concentrações séricas de vitamina D acima de 40 ng/mL.¹¹

Essas evidências já são, por si só, conclusivas?

Não. A ambiguidade dos resultados obtidos a partir dos estudos observacionais pode decorrer de fatores de confusão, como: obesidade (o tecido adiposo sequestra a vitamina D), sedentarismo (pouca exposição solar), pigmentação negra (menor produção de vitamina D, mesmo com exposição solar), tipo de alimentação (baixo consumo de vitaminas). Além disso, esses estudos estão sujeitos a viés de causa reversa, ou seja, a pessoa com câncer tende a ser mais reclusa, expor-se menos ao sol, desnutrir-se, e assim apresentar menor nível sérico de vitamina D.

Existem ensaios clínicos controlados e randomizados que avaliaram a suplementação de vitamina D com a incidência e mortalidade por câncer?

Sim. Embora, até hoje, nenhum ECCR, avaliando a suplementação de vitamina D e a incidência e mortalidade por câncer como desfechos primários tenha sido finalizado, alguns ECCR possibilitaram a análise de ambas como desfechos secundários. No maior de todos eles, o Women's Health Initiative (WHI), que acompanhou 36.282 mulheres entre 50 e 79 anos por sete anos, divididas em dois grupos (placebo vs. 400 UI vitamina D/dia + cálcio), não houve diferença nem na incidência nem na mortalidade por câncer.¹² Resultados semelhantes foram observados em outros dois ECCR desenvolvidos em Oxford, UK, e em Nebraska, EUA; porém, nesse último, na comparação de dois subgrupos de estudo (cálcio vs 1.000 UI vitamina D/dia + cálcio) observou-se uma redução significativa de incidência e mortalidade por câncer em geral.^{9,10}

Pode-se concluir que a vitamina D esteja associada a maior incidência e mortalidade por câncer que a sua reposição possa preveni-las?

Não. À luz das melhores evidências científicas disponíveis, é prematuro considerar que níveis séricos mais baixos de vitamina D possam, por si só, aumentar a incidência ou a mortalidade por câncer, e justificar a suplementação como forma de prevenção.¹² Para embasar boas recomendações médicas, ainda são necessários outros ECCR, com: população alvo mais diversificada, suplementação de vitamina D em dose mais alta (≥ 800 UI/dia), tempo de acompanhamento maior dos grupos de estudos, e tendo a incidência e mortalidade por cânceres como desfechos primários.

Doenças cardiovasculares

Há plausibilidade biológica para a hipótese de que a vitamina D esteja associada a doenças cardiovasculares?

Sim. Estudos experimentais de laboratório têm sugerido possíveis mecanismos de ação ou influência da vitamina D sobre o sistema cardiovascular. Por exemplo, a deficiência de vitamina D ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona, o que pode levar a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e a hipertrofia do ventrículo esquerdo (VE). Outra consequência da deficiência é aumentar o PTH, o que leva a aumento da resistência à insulina, ao diabete mellitus tipo 2, HAS e inflamação.

A vitamina D inibe a proliferação de cardiomioblastos, promovendo a parada do ciclo celular, e aumenta a formação de cardiomiotúbulos, sem induzir apoptose. Já se observou também que a vitamina D atenua a disfunção do VE em modelos animais e humanos.

Existe evidência epidemiológica associando níveis séricos de vitamina D com doenças cardiovasculares em seres humanos?

Sim. Estudos transversais levantaram suspeitas sobre essa associação (p.ex. a incidência de doença cardiovascular é mais alta em grupos da população com menores níveis de vitamina D, e vice-versa). Um inquérito nacional coreano de 2008-9 encontrou associação entre níveis mais baixos de vitamina D e maior mortalidade por DCV.¹³ Estudos observacionais, isoladamente, já associaram níveis séricos mais baixos de 25(OH)D3 com maior incidência e/ou mortalidade por DCV, incluindo hipertensão arterial sistêmica (HAS) e doença coronariana, embora também existam outros estudos que não mostraram tal associação.

Existem revisões sistemáticas desses estudos de associação de vitamina D com doenças cardiovasculares em seres humanos?

Sim. Em relação à HAS, metanálise de três estudos de coorte, que somou 32.181 indivíduos seguidos entre 7 e 10 anos, mostrou risco maior entre as pessoas com baixos níveis sanguíneos de vitamina D. Uma revisão sistemática de sete coortes (N = 43.527; 5-27 anos de seguimento) revelou uma tendência de correlação inversa entre níveis de vitamina D e a incidência e mortalidade por doenças cardiovasculares (DCV), incluindo doença coronária e cerebrovascular.¹⁴ Além dessas, foi publicado, recentemente, uma parcial do estudo de Tromsø, no qual avaliou-se longitudinalmente a relação entre a presença de polimorfismos gênicos ligados à vitamina D e a) desfechos (infarto do miocárdio e mortalidade), b) fatores de risco para DCV; nenhuma associação consistente foi identificada.¹⁵

Essas evidências já são, por si só, conclusivas?

Não. A evidência é insuficiente pelas mesmas razões descritas para câncer, principalmente, no que se refere às limitações metodológicas inerentes aos estudos observacionais, que não servem para demonstrar relação de causa-efeito entre variáveis, apenas possíveis associações.

Existem ensaios clínicos controlados e randomizados que avaliam a suplementação de vitamina D com a incidência e mortalidade por doenças cardiovasculares?

Sim. Uma metanálise de ensaios clínicos que reuniu 70.528 pessoas com mediana de idade de 70 anos (86,8% mulheres), cujos grupos de intervenção receberam doses variadas de vitamina D, isolada ou associada com cálcio, revelou uma redução limítrofe de mortalidade entre as pessoas que receberam vitamina D e cálcio (RR = 0,91; IC 95% = 0,84-0,98) e nenhum efeito estatisticamente significativo nas que receberam apenas vitamina D.¹⁶ Outro ECCR, no qual foram feitas dosagens de proteína C-reativa (PCR) e medidos fluxos arteriais de 114 mulheres que receberam 25.000 UI/dia de vitamina D3 ou placebo, não revelou qualquer diferença entre os grupos,

após quatro meses de seguimento.¹⁷ Além desses estudos, uma metanálise de 10 ensaios clínicos não revelou qualquer efeito da suplementação de vitamina D sobre os valores de pressão arterial sistólica ou diastólica e outros quatro ECCR também não demonstraram efeito superior da vitamina D sobre o placebo na incidência de infarto agudo do miocárdio, angina pectoris, acidente vascular encefálico e acidente isquêmico transitório.¹⁴

Pode-se concluir que a vitamina D esteja associada a maior incidência e mortalidade por doenças cardiovasculares e que sua reposição possa preveni-las?

Não. Os ECCR disponíveis não mostraram relação causal consistente entre a suplementação de vitamina D e a redução da incidência ou da mortalidade por DCV, em geral, ou por HAS ou doença isquêmica coronariana, isoladamente. Outros ECCR em andamento poderão fornecer mais informações.

Diabetes mellitus

Há plausibilidade biológica para a hipótese de que a vitamina D esteja associada a diabetes?

Sim. Diversos estudos apontam para a possibilidade do emprego de vitamina D na prevenção e tratamento do diabetes mellitus. Suas ações sobre o sistema imunológico, por exemplo, poderiam ser úteis em pacientes com diabetes tipo 1; a vitamina D pode melhorar a atividade das células beta, seja diretamente por meio de seus receptores, seja indiretamente pela regulação da homeostase do cálcio. Pode afetar também a sensibilidade à insulina.¹⁸ Há estudo que mostra a piora do controle do diabetes em países de clima temperado, durante o inverno.¹⁹

Existe evidência epidemiológica, incluindo revisões sistemáticas, associando níveis séricos de vitamina D com diabetes em seres humanos?

Sim. Estudo transversal do *National Health and Nutrition Survey* (NHANES), dos EUA, incluindo 9773 participantes, observou que os níveis de 25(OH)D3 eram inversamente associados à prevalência de diabetes mellitus tipo 2, associação que persistia mesmo após controle para outras variáveis.²⁰

Por outro lado, embora na revisão sistemática/metanálise de Parker et al.²¹ os resultados combinados mostrassem uma diminuição da prevalência de diabetes tipo 2 associada aos níveis mais altos de vitamina D comparados com os mais baixos (OR 0,54; IC 95% = 0,23-1,27), o resultado só era significativo quando se removiam os dados relativos aos negros (OR = -0,36; IC 95% = 0,16-0,80). Um dos estudos incluídos nessa revisão mostrou uma relação direta entre altos níveis de vitamina D e o aumento de prevalência de diabetes em negros. Outra metanálise, de 2007, encontrou associação inversa da incidência de diabetes tipo 2 na comparação de grupos com maior e menor ingestão combinada de vitamina D e cálcio (OR = 0,82; IC 95% = 0,72-0,93).¹⁸

Essas evidências já são, por si só, conclusivas?

Não. A ocorrência de fatores de confusão, sempre possíveis em estudos observacionais, torna necessária a realização de estudos experimentais, como os ECCR, para estabelecer a relação causal entre a vitamina D e várias doenças, entre elas o

diabetes. Além disso, há explicações alternativas para os achados desses estudos.

Existem ensaios clínicos controlados e randomizados que avaliam a relação da suplementação de vitamina D com diabetes?

Sim. Na metanálise e revisão sistemática de Pittas,¹⁸ mencionada anteriormente, são analisados estudos de intervenção. Há quatro estudos pequenos e de curta duração e dois de duração longa, todos controlados. Apenas um estudo, com 20 pacientes diabéticos tipo 2, teve resultado favorável ao emprego da vitamina D, por mostrar melhora na secreção de insulina e peptídeo C nos pacientes recém-diagnosticados, sugerindo que a vitamina D pode retardar a progressão para doença clínica. No conjunto, os estudos tinham número reduzido de participantes, predominavam os de curta duração, usavam diferentes doses de vitamina D e de cálcio e incluíam análises *post hoc*. Os autores concluíram por ausência de efeitos nos participantes saudáveis e sugeriram utilidade potencial da vitamina D e do cálcio quando há prévia intolerância à glicose.

Outra metanálise incluiu oito estudos que avaliaram o efeito da vitamina D na glicemia. A duração variava de sete meses a dois anos, e as doses de vitamina D de 400 a 5714 UI/dia. Só dois ensaios foram considerados de boa qualidade. Em cinco ensaios em que a glicemia era normal na linha de base, não se notou efeito sobre a glicemia ou a incidência de diabetes. Uma análise de subgrupos com glicemia inapropriada na linha de base e cujos pacientes receberam 700 UI de D3 e 500 mg/dia de cálcio mostrou uma diminuição na tendência à piora da glicemia, que costuma ocorrer nesses grupos. Em dois ensaios em que os participantes tinham doença estável, não houve mudanças após 8 e 24 semanas de suplementação.¹⁴

O estudo de Women's Health Initiative (WHI)²² merece destaque por ser o de maior porte sobre suplementação de vitamina D, mas as participantes recebiam cálcio também: não houve efeito estatisticamente significativo para nenhum dos efeitos cardiometabólicos examinados. Trata-se de ECCR com 33.591 mulheres sem relato pessoal de diabetes; a intervenção consistiu na administração de 1000 mg de cálcio e de 400 UI de 25(OH)D3/dia; o desfecho eram casos novos de diabetes. O resultado após seguimento mediano de sete anos mostrou risco relativo de 1,01 (IC 95% = 0,94-1,10), ou seja, não houve redução de risco. O resultado persistiu mesmo nas análises de subgrupos, quando se considerava não aderência e quando se analisavam apenas mudanças em medidas laboratoriais.

Pode-se concluir que baixos níveis de vitamina D estejam associados a maior incidência e mortalidade por diabetes mellitus, ou que sua reposição possa preveni-las?

Não há estudos examinando a mortalidade. De acordo com essa última revisão de Pittas,¹⁴ os ensaios clínicos não confirmam os estudos transversais que mostram associação consistente entre vitamina D baixa e distúrbios cardiometabólicos.

O estudo WHI²² (que incluía a administração de cálcio), o ECCR com maior número de participantes e tempo de seguimento e que conclui pela ausência de associação, pode, porém, ser criticado pelos seguintes aspectos: emprego de baixa dose de vitamina D (400 UI), dificuldade de aderência ao longo

de sete anos e permitir o uso de suplementos nos dois grupos (reduzindo diferenças). Além disso, a dose de vitamina D empregada era muito baixa para levar a aumento significativo do nível sérico.

Em função dessas críticas, o estudo de Hurst²³ publicado em 2009, merece comentário à parte: 42 mulheres sul-asiáticas, de idade entre 23 e 67 anos, foram tratadas com 4000 UI 25(OH)D3/dia e 39 receberam placebo. Ao início elas apresentavam resistência à insulina (medida por HOMA1) e vitamina D inferior a 20 ng/mL. Com a suplementação, houve aumento da vitamina D de 8,4 (4,4, - 16,0) para 32 ng/mL (26,8, - 37,6) ao fim de seis meses.

O resultado mostrou diminuição da resistência à insulina quando a 25(OH)D3 atingiu níveis de 32 ng/mL ou mais. Esse foi o primeiro ECCR com suplementação suficiente para elevar a vitamina D a tais níveis, com necessidade de doses de 2000 UI/dia ou mais quando o nível basal é menor que 5 ng/mL. Embora não se tenham estudado desfechos clínicos, os autores argumentam que nos estudos prévios a suplementação não foi eficaz, fosse pelas doses menores, fosse pela duração (os autores não observaram resultado significativo antes de seis meses). Com base em PTH e marcadores ósseos, os autores sugeriram administração diária, embora doses espaçadas possam ter melhor efeito sobre a aderência. Comentam ainda que a reposição seria preferível à exposição solar, devido ao risco de exposição excessiva e à variação interpessoal das necessidades. Alertam, finalmente, dado o papel crítico da suficiência da dose, para a necessidade de verificar a segurança e a eficácia da suplementação com altas doses e em longo prazo.

Quedas

Há plausibilidade biológica para a hipótese de que a vitamina D esteja associada a quedas?

Sim. Vários estudos correlacionaram a suplementação de vitamina D com diminuição de fraturas. Esta diminuição poderia ser, pelo menos em parte, devido ao fato das pessoas caírem menos.²⁴

A possível associação de quedas com deficiência de vitamina D está baseada em alguns achados: a) há receptores para 1,25(2OH)D3 em músculos;^{25,26} b) a vitamina D está associada à síntese proteica muscular;^{27,28} c) alguns estudos mostram que a vitamina D melhora a função muscular, podendo reduzir quedas, especialmente se associada ao cálcio.^{29,30}

Há, também, estudos que mostram que o PTH induz ao catabolismo muscular, ou seja, na deficiência de vitamina D a elevação deste hormônio lesaria o músculo. Outra hipótese seria a diminuição de reflexos em pessoas com deficiência de vitamina D, explicando as quedas independentemente de lesão muscular.

Existe evidência associando níveis séricos de vitamina D com quedas em seres humanos?

Sim, mas os resultados são conflitantes. A insuficiência de vitamina D em pessoas acima de 65 anos ocorre em 40-50% dos indivíduos que não têm quedas, e em 70% daqueles com tendência a quedas de repetição.³¹⁻³³ Por outro lado, parece haver uma diminuição fisiológica da força muscular com a idade, a qual não é prevenida com a suplementação da vitamina D;^{34,35} já se demonstrou também que múltiplas

comorbidades causam fraqueza muscular, que não é melhorada com suplementação de vitamina D.³⁶

Em uma revisão dos mecanismos causais envolvidos nas quedas, os autores mostraram uma associação da deficiência de vitamina D com alterações musculares. Porém, quando ajustada para outras variáveis, como idade, atividade física, índice de massa corpórea e doenças crônicas, essa associação desaparece.³⁷ A melhora neuromuscular após a suplementação, quando existe, parece depender fundamentalmente dos níveis prévios à reposição.

Outros estudos mostraram que: a) a suplementação de Vitamina D e cálcio em 148 mulheres idosas deficientes em vitamina D (< 20 ng/mL) resultou em melhora de 9% na estabilidade e menos quedas, em um ano de acompanhamento, quando comparada à suplementação de cálcio isoladamente;²⁹ b) a suplementação de 400 UI/dia de vitamina D em idosos não diminuiu quedas em 354 holandeses com mais de 70 anos de idade, institucionalizados;³⁸ c) a suplementação de vitamina D (comparada a placebo) não influenciou as quedas de 389 idosos ambulatoriais, embora neste estudo não tenham sido medidos os níveis de vitamina D;³⁹ d) em um estudo controlado com 3.717 idosos institucionalizados, a suplementação de vitamina D não reduziu as quedas ou fraturas.⁴⁰

Os resultados de alguns desses trabalhos levantaram a hipótese de que a falta de efeito da suplementação de vitamina D sobre as quedas de idosos se deve ao fato dos mesmos estarem institucionalizados e, portanto, sob melhor controle ambiental. Entretanto, Venning et al. afirmam que a não melhora das quedas com a suplementação de vitamina D, observada por alguns pesquisadores, não se deveria a este fato, mas às baixas doses de vitamina D na suplementação.⁴¹ Realmente, estudos com idosos institucionalizados têm mostrado melhora com doses de 800 UI/dia, o que não ocorre quando a reposição é de 400 U/dia como veremos a seguir. Não há, contudo, comparação direta entre as doses.

Num estudo duplo cego, randomizado, com 139 pacientes ambulatoriais acima de 65 anos, que tinham história de quedas e nível de vitamina D igual ou menor que 12 ng/mL, o grupo de estudo recebeu dose única de 600.000 UI de ergocalciferol intramuscular. O tempo de performance neuromuscular funcional, o tempo de reação psicomotora e o equilíbrio melhoraram significativamente. Porém, a força muscular não mudou e também não houve diferença na frequência de quedas. Isso sugere apenas uma ação da vitamina D na função neuromuscular de pacientes com deficiência de vitamina D, sem efeito quanto a quedas.⁴²

Por fim, em recente estudo controlado com suplementação anual de altas doses de vitamina D (500.000 UI/ano), Sanders et al. não viram redução de quedas em 2.256 idosas australianas não institucionalizadas. Na realidade, as quedas até aumentaram. Nesse estudo os níveis basais de vitamina D não diferiram nos dois grupos (21 vs. 18 ng/mL).⁴³

Essas evidências já são, por si só, conclusivas?

Não. Variações metodológicas podem ser responsáveis pelos resultados conflitantes, pois a magnitude do benefício da suplementação depende do gênero (mulheres mais que homens); das pessoas estarem ou não institucionalizadas (não institucionalizadas mais que institucionalizadas); dos níveis

prévios à suplementação (maior ganho se os níveis basais forem mais baixos); da dose utilizada (o benefício é maior com doses acima de 800 UI/dia), de haver múltiplas comorbidades (em não havendo, maior será o benefício).

Caso haja relação de vitamina D com quedas, esta ocorre, principalmente, em idosos não institucionalizados que tenham deficiência da vitamina. Isso talvez decorra do fato de mulheres institucionalizadas apresentarem múltiplas comorbidades que propiciam quedas. A relação de deficiência da vitamina D com quedas parece estar mais na ação da vitamina D na função neuromuscular do que na força muscular propriamente dita.

Existem revisões sistemáticas de ensaios clínicos controlados e randomizados que avaliam a suplementação de vitamina D com a incidência e mortalidade por quedas?

Sim. Em uma primeira metanálise, Bischoff-Ferrari et al. analisaram cinco trabalhos randomizados e controlados envolvendo 1.237 pacientes idosos com condições de saúde estável, e concluíram que a reposição de vitamina D reduz quedas em 22% (OR=0,78; IC 95%=0,64-0,92), quando comparada à suplementação de cálcio ou a placebo, com um número necessário para tratar (NNT) de 15, durante o período do estudo. O efeito foi significativo apenas para mulheres. Porém, o nível sérico da vitamina D não foi dosado, nem quantificado o nível de atividade física, nem estabelecida a dose, a forma e o tempo da suplementação da vitamina D, ou se havia necessidade de associação com cálcio.⁴⁴

Em outra metanálise de estudos randomizados, a redução de quedas foi vista apenas quando se suplementou vitamina D em doses de 700 UI/dia ou mais. Nessa análise, os benefícios ocorreram tanto em pacientes institucionalizados quanto ambulatoriais. Os resultados mostraram que, quando os níveis séricos eram inferiores a 24 ng/mL, as quedas não eram evitadas. A suplementação concomitante de cálcio não influenciou os resultados. Não foi avaliada a diferença entre gêneros.⁴⁵

Pode-se concluir que níveis baixos de vitamina D estejam associados a maior incidência e morbi-mortalidade por quedas e que sua reposição possa preveni-la?

Talvez. No caso da mortalidade, as evidências são indiretas, ou seja, caso haja menor número de quedas, como se observou em alguns estudos e metanálises, e se as quedas estão associadas a maior mortalidade, então haveria redução de mortalidade com a suplementação de vitamina D. Quedas ocorrem em 30% das pessoas acima de 65 anos de idade, resultando em cerca de 5% dos casos de fraturas, e em 40-50% daquelas acima de 80 anos, nos Estados Unidos. Isto está associado a grande morbidade e mortalidade, além de elevados custos.^{46,47}

Discussão

A relação de causa-efeito entre a falta de vitamina D e doenças ósseas, como o raquitismo infantil e a osteomalácia do adulto, já está bem estabelecida. Porém, recentemente, o interesse da comunidade médica e científica voltou-se para sua possível associação com manifestações clínicas não ósseas, cujas consequências para a saúde pública podem ser significativas.

A hipótese de que a hipovitaminose D esteja associada com a incidência ou mortalidade provocada por outras enfermidades não primariamente ósseas surgiu em países nos quais a prevenção do câncer cutâneo, por meio de protetores solares com alto fator de proteção, revelou baixos níveis de vitamina D na população. Foi o que aconteceu na Austrália.⁴⁸

Da soma de achados epidemiológicos preliminares com aqueles provenientes dos estudos experimentais cresceu o conceito da plausibilidade da associação de baixos níveis séricos de vitamina D com diversas doenças não ósseas. Entretanto, a prova da relação de causa-efeito entre elas ainda depende da confirmação científica obtida em estudos de grande porte com seres humanos e do esclarecimento de algumas questões ainda não respondidas.

A primeira dessas questões diz respeito aos valores de referência de normalidade, isto é, como estes parâmetros foram definidos para classificar a carga corpórea de vitamina D como normal, insuficiente, ou deficiente, e como essas categorias se correlacionam com as diversas manifestações clínicas supostamente relacionadas.

Em primeiro lugar, os valores de corte para a concentração sérica de 25(OH)D3 não foram estabelecidos em relação à incidência ou prevalência de problemas de saúde de grupos populacionais. Eles foram calculados a partir da simples correlação com as concentrações de PTH sérico, o usado como padrão de referência. Em outras palavras, níveis de 25(OH)D3 abaixo de 20 ng/mL (divisor entre insuficiência e deficiência de vitamina D, conforme a maioria dos critérios adotados) desencadeiam elevação dos níveis de PTH acima do estabelecido como normal (desfecho intermediário), mas não representam, necessariamente, maiores riscos de aparecimento de doenças não ósseas (desfecho final).⁴⁹ Nesse ponto, a identificação do real "significado clínico" dos valores de referência atualmente adotados é fundamental, principalmente, se levarmos em consideração que dosagens populacionais de vitamina D feitas em vários países têm mostrado alta prevalência de baixos níveis de vitamina D, de acordo com os critérios de normalidade, insuficiência e deficiência adotados até o momento. É importante salientar que as principais causas da elevada prevalência de baixos níveis de vitamina D3 na população estão provavelmente ligadas a hábitos e comportamentos comuns ao estilo de vida moderno: sedentarismo, baixa exposição à luz solar, alimentação desequilibrada, excesso de acúmulo de gordura corporal e abuso de medicamentos tópicos ou orais, que interferem na absorção ou no seu metabolismo.

Assim, os achados preliminares desencadearam estudos observacionais e de intervenção que tentaram verificar se níveis baixos de vitamina D sérica estavam associados a aumento de incidência ou mortalidade por doenças extraósseas e se a suplementação da vitamina D seria capaz de preveni-las.

De modo geral, a revisão sistemática dos estudos observacionais (estudos de coorte ou caso-controle, capazes de detectar associação, mas não relação de causalidade) confirmou a possibilidade da hipovitaminose D aumentar a incidência ou a mortalidade por doenças não ósseas, mas, em muitos casos, os resultados foram inconsistentes ou até conflitantes (tabela 2).

Dois questionamentos não bem-respondidos podem estar por trás desses achados: a) estudos observacionais estão

sujeitos a interpretações incorretas ou incompletas se variáveis de confusão não forem adequadamente controladas. Por exemplo, acúmulo de gordura corporal, sedentarismo, cor da pele, estado nutricional, podem ser, ao mesmo tempo, causas da hipovitaminose D e fatores de risco para câncer, doença cardiovascular, diabetes e baixa imunidade, lançando dúvidas, portanto, sobre as associações propostas; b) há a possibilidade de estarmos diante de um viés de causa reversa: doenças crônicas podem levar à reclusão dos pacientes, baixa exposição solar, sedentarismo, anorexia, piora da alimentação e do estado nutricional, que os predis põem à queda dos níveis medidos de 25(OH)D3 circulante. Assim, a dosagem da vitamina D, nesses casos, serviria mais como indicador (marcador) de doença em atividade, e a hipovitaminose D, se diagnosticada, seria consequência e não causa da doença investigada.

A solução de dúvidas dessa natureza depende da realização de ECCR, que são estudos de intervenção, nos quais a incidência e/ou mortalidade desencadeadas pela doença (desfechos), ao longo do tempo de duração do estudo, sejam comparadas em grupos de pessoas distribuídas aleatoriamente, nas quais são medidos os níveis basais de 25(OH)D3, e a suplementação dietética de vitamina D é avaliada em relação a algum tipo de placebo (grupo controle).

A tabela 2 contém os resultados dos principais ECCR e revisões sistemáticas da literatura disponíveis até o momento. Como se pode perceber, ao contrário do que sinalizavam as primeiras impressões, não existem evidências concretas e de boa qualidade metodológica que apoiem a existência de relação de causa-efeito dos baixos níveis de vitamina D com câncer, doença cardiovascular e diabetes mellitus tipo 2, assim como não existem evidências conclusivas de que a suplementação da mesma seja capaz de preveni-los. Alguns resultados parciais de estudos maiores, entretanto, ainda mantêm em aberto essas possibilidades, que merecem ser mais investigadas.

Apesar de os dados apresentados neste trabalho mostrarem a falta de evidências para uma recomendação segura para pesquisa e/ou suplementação da vitamina D, algumas sociedades internacionais fazem recomendações precisas: A USPSTF (*United States Preventive Services Task Force*) recomenda a suplementação de vitamina D para todas as pessoas acima de 65 anos com risco para quedas, independentemente de sua dosagem (Recomendação B).⁵⁰ As doses recomendadas variam de acordo com as Sociedades. O Instituto de Medicina recomenda 600 UI para pessoas entre 51-70 anos e 800 UI para aquelas acima de 70 anos.⁵¹ Já a Sociedade Americana de Geriatria recomenda 800 UI para todas as pessoas em risco de queda.⁵² A Sociedade de Endocrinologia Norte-Americana recomenda a dosagem da vitamina D3 para certas situações clínicas que incluem uso crônico de medicações (anticonvulsivantes, corticoides, antirretrovirais e antifúngicos), gestantes e lactentes, afro-americanos e hispânicos e obesos (independente da idade) e idosos com história de quedas e fraturas não traumáticas, osteoporose, doenças mal-absortivas e doenças granulomatosas. Recomenda ainda a dosagem para raquítics, renais crônicos e hepatopatas⁸ – ou seja, para uma parcela significativa da população.

Vale a pena frisar que os resultados dos estudos disponíveis ainda são escassos e incompletos. Dentre as limitações mais evidentes, temos: a) nem todas as doenças dentre as analisadas em nosso trabalho foram avaliadas como desfecho

primário nos estudos e revisões disponíveis; b) as populações estudadas eram heterogêneas e nem sempre os resultados podem ser extrapolados para a população geral; c) as dosagens basais de 25(OH)D3 nem sempre foram feitas, e a dose e forma de suplementação de vitamina D variaram significativamente de estudo para estudo; d) a presença de comorbidades e o consumo de substâncias químicas entre os participantes nem sempre foram adequadamente controlados; e) o tempo de acompanhamento dos grupos na maioria dos estudos pode ter sido insuficiente. Como existem centenas de ECCR registrados sobre o assunto (www.clinicaltrials.gov) em andamento em todo mundo, dentro de alguns anos teremos informações adicionais valiosas para nortear a prática clínica.

Por enquanto, hábitos de vida saudáveis, como atividade física regular, exposição solar moderada, alimentação equilibrada, controle do peso e consumo controlado de substâncias químicas ainda parecem ser a forma mais efetiva de promover saúde e prevenir doenças, sejam elas relacionadas ou não à hipovitaminose D.

Conclusão

Com base nas melhores evidências científicas disponíveis até o momento, não é possível estabelecer vínculo de causalidade entre baixos níveis séricos de 25(OH)D3 e câncer, doença cardiovascular e diabetes mellitus tipo 2. Portanto, não são recomendadas, para a população geral, nem a sua dosagem de rotina nem a suplementação dietética da vitamina D com fins preventivos. É possível que a dosagem periódica de 25(OH)D3 e a suplementação vitamínica, quando necessárias, tragam benefício para mulheres acima de 60-65 anos, não institucionalizadas, com antecedentes ou alto risco de quedas repetidas.

Suporte financeiro

Fundação Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc.* 2011;86:50-60.
2. Holick MF. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357:266-81.
3. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:53-8.
4. Kimball S, Fuleihan GEH, Vieth R. Vitamin D: a growing perspective. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2008;45:339-415.
5. Farrell CJ, Martin S, McWhinney B, Straub I, Williams P, Herrmann M. State-of-the-art vitamin D assays: A comparison of automated immunoassays with liquid chromatography-tandem mass spectrometry methods. *Clin Chem.* 2012;58:531-42.

6. Schuch NJ, Garcia VC, Martini LA. Vitamina D e doenças endocrinometabólicas. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53:625-33.
7. Adams JS, Hewison M. Update in Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:471-8.
8. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon GM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of Vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1911-30.
9. Manson JE, Mayne ST, Clinton SK. Vitamin D and prevention of cancer: ready for prime time? *N Engl J Med.* 2011;364:1385-7.
10. Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. Vitamin D with and without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2011;155:827-38.
11. Helzlsouer KJ. Overview of the Cohort Consortium Vitamin D Pooling Project of Rarer Cancers. *Am J Epidemiol.* 2010;172:4-9.
12. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, Assaf AR, O'Sullivan MJ, Margolis KL, et al., for the Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus Vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2006;354:684-96.
13. Park S, Lee BK. Vitamin D deficiency is an independent risk factor for CVD in Koreans aged ≥ 50 years: results from the Korean National Health and Nutrition Survey. *Nutr Res Pract.* 2012;6:162-8.
14. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, Mitri J, Brendel M, Patel K, Lichtenstein AH, Lau J, Balk EM. Systematic review: Vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med.* 2010;152:307-14.
15. Jorde R, Schirmer H, Wilsgaard T, Joakimsen RM, Mathiesen EB, Njolstad I, Lochen ML, et al. Polymorphisms related to the serum 25-hydroxyvitamin D level and risk of myocardial infarction, diabetes, cancer and mortality. The Tromsø Study. *PLoS One.* 2012;7:e37295.
16. Rejnmark L, Avenell A, et al. Vitamin D with calcium reduces mortality: patient level pooled analysis of 70528 patients from major vitamin D trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2670-81.
17. Gepner AD, Ramamurthy R, Krueger DC, Korcarz CE, Binkley N, Stein JH. A prospective randomized controlled trial of the effects of Vitamin D supplementation on cardiovascular disease risk. *PLoS One.* 2012;7:e36617.
18. Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. Review: the role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:2017-29.
19. Ishii H, Suzuki H, Baba T, Nakamura K, Watanabe T. Seasonal variation of glycemic control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2001;24:1503.
20. Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS, Gunter EW, Sahyoun NR. Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. *Bone.* 2002;30:771-7.
21. Parker J, Hashmi O, Dutton D, Mavrodaris A, Stranges S, Kandala NB, et al. Levels of Vitamin D in cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2010;65:225-36.
22. De Boer IH, Tinker LF, Connelly S, Curb JD, Howard BV, Kestenbaum B, for the Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus Vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the women's health initiative. *Diabetes Care.* 2008;31:701-7.
23. Hurst PR, Stonehouse W, Coad J. Vitamin D reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient- a randomized, placebo-controlled trial. *Br J Nutr.* 2010;103:549-55.
24. Janssen HCJP, Samson MM, Verhaar HJJ. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr.* 2002;75:611-5.
25. Simpson RU, Thomas GA, Arnold AJ. Identification of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors and activities in muscle. *J Biol Chem.* 1985;260:8882-91.
26. Bischoff HA, Borchers M, Gudat F, Duermueller U, Theiler R, Stähelin HB, et al. In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in human skeletal muscle tissue. *Histochem J.* 2001;33:19-24.
27. Sorensen OH, Lund B, Saltin B, Lund B, Andersen RB, Hjorth L, et al. Myopathy in bone loss of ageing: improvement by treatment with 1 alpha-hydroxycholecalciferol and calcium. *Clin Sci (Lond).* 1979;56:157-61.
28. Boland R. Role of vitamin D in skeletal muscle function. *Endocr Rev.* 1986;7:434-47.
29. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Abrams C, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res.* 2000;15:1113-8.
30. Bischoff HA, Stähelin HB, Dick W, Akos R, Knecht M, Salis C, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2003;18:343-51.
31. Stein MS, Wark JD, Scherer SC, Walton SL, Chick P, Di Carantonio M, et al. Falls relate to vitamin D and parathyroid hormone in an Australian nursing home and hostel. *J Am Geriatr Soc.* 1999;47:1195-201.
32. Gloth MF, Tobin JD. Vitamin D deficiency in older people. *J Am Geriatr Soc.* 1995;43:822-8.
33. Thomas MK, Lloyd-Jones MD, Thadhadi RI, Shaw AC, Deraska JD, Kitch BT, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med.* 1998;338:777-83.
34. Grady D, Halloran B, Cummings S, Leveille S, Wells L, Black D, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and muscle strength in the elderly: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73:1111-7.
35. Johnson KR, Jobber J, Stonawski BJ. Prophylactic vitamin D in the elderly. *Age Ageing.* 1980;9:121-7.
36. Corless D, Dawson E, Fraser F, Ellis M, Evans SJ, Perry JD, et al. Do vitamin D supplements improve the physical capabilities of elderly hospital patients? *Age Ageing.* 1985;14:76-84.
37. Annweiler C, Montero-Odasso M, Schott AM, Berrut G, Fantino B, Beauchet O. Fall prevention and vitamin D in the elderly: an overview of the key role of the non-bone effects. *J Neuroeng Rehabil.* 2010;7:50-62.
38. Graafmans WC, Ooms ME, Hofstee HMA, Bezemer PD, Bouter LM, Lips P. Falls in the elderly: a prospective study of risk factors and risk profiles. *Am J Epidemiol.* 1996;143:129-36.
39. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med.* 1997;337:670-6.
40. Law M, Winthers H, Morris J, Anderson F. Vitamin D supplementation and the prevention of fractures and falls: results of a randomized trial in elderly people in residential accommodation. *Age Ageing.* 2006;35:482-6.
41. Venning G. Recent developments in vitamin D deficiency and muscle weakness among elderly people. *BMJ.* 2005;330:524-6.
42. Dhesijk, Jackson SH, Bearne LM, Moniz C, Hurley MV, Swift CG, et al. Vitamin D supplementation improves neuromuscular function in older people who fall. *Age Ageing.* 2004;33:589-95.

43. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual high-dose oral Vitamin D and falls and fractures in older women: a Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2010;303:1815-22.
44. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, et al. Effect of Vitamin D on falls a meta-analysis. *JAMA*. 2004;291:1999-2006.
45. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;339:b3692.
46. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med*. 1988;319:1701-7.
47. Campbell AJ, Reinken J, Allan BC, Martinez GS. Falls in old age: a study of frequency and related clinical factors. *Age Ageing*. 1981;10:264-70.
48. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008;87 Suppl:1080S-6S.
49. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, Arnaud S, Galan P, Hercberg S, et al. Prevalence of Vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporosis Int*. 1997;7:439-43.
50. Prevention of falls in community-dwelling older adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. 2012. Available from: <http://tinyurl.com/6ovdmzc> [acessado em 3 Dez 2012].
51. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors; Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Institute of Medicine; 2011. Available from: <http://www.nap.edu/catalog.php?record.id=13050> [acessado em 11 Dez 2012].
52. American Geriatrics Society, British Geriatrics Society. 2010 AGS/BGS Clinical Practice Guideline: prevention of falls in older persons. New York (NY): American Geriatrics Society; 2010. Available from: http://www.americangeriatrics.org/health_care_professionals/clinical_practice/clinical_guidelines_recommendations/2010/http://tinyurl.com/6ovdmzc [acessado em 14 Dez 2012].