

## USOS DA VITAMINA D

Rafaela Grobe

A vitamina D é usada na prevenção e tratamento das carências nutricionais e na terapêutica de doenças não relacionadas à deficiência. Também é comum o uso dessa vitamina e suplementos vitamínicos em indivíduos que não necessitam deles ou em condições clínicas para as quais não estão indicados.<sup>(1)</sup>

A vitamina D é um esteroide lipossolúvel, algumas vezes considerada como hormônio ou como precursora de hormônios, sendo essencial para a regulação adequada da homeostasia de cálcio e fosfato e para a mineralização dos ossos.<sup>(2)</sup> Os mecanismos exatos para a maioria de seus efeitos ainda não foram claramente definidos.<sup>(3)</sup>

- **Manutenção dos níveis séricos de cálcio:** está envolvida fortemente com a atividade do hormônio paratireoideiano, fosfato e calcitonina; aumenta a absorção de cálcio a partir do intestino delgado; mobiliza o cálcio a partir dos ossos; aumenta a reabsorção renal de cálcio;<sup>(3,4)</sup>

- **Manutenção dos níveis séricos de fósforo:** aumenta a absorção de fosfato a partir do intestino delgado;<sup>(3,4)</sup>

- Permite a mineralização óssea normal.<sup>(3,4)</sup>

Muitas formas e análogos da vitamina D estão disponíveis e a escolha dependerá da causa da condição a ser tratada e das propriedades relativas das formas disponíveis.<sup>(2)</sup> Aqui serão discutidas as formas de vitamina D mais comuns para administração via oral.

**Colecalciferol**, também denominado **vitamina D<sub>3</sub>**, é a forma de ocorrência natural da vitamina D<sup>(4)</sup> e o componente de maior atividade biológica entre as diferentes formas dessa vitamina. Não é nutriente essencial se houver exposição suficiente à radiação ultravioleta solar,<sup>(1)</sup> que estimula sua formação na pele a partir de colesterol endógeno ou proveniente da dieta<sup>(4)</sup> (7-deidrocolesterol, ou provitamina D<sub>3</sub>).<sup>(1,3)</sup>

**Ergocalciferol (vitamina D<sub>2</sub>)** difere levemente da estrutura do colecalciferol,<sup>(4)</sup> sendo obtido a partir

## USOS DA VITAMINA D

do ergosterol, um esteroide de leveduras e fungos, por irradiação ultravioleta.<sup>(3)</sup>

### Farmacocinética:

A vitamina D é bem absorvida a partir do trato gastrointestinal<sup>(2)</sup> pelo sistema linfático do intestino.<sup>(4)</sup> A absorção intestinal adequada necessita essencialmente da presença da bile<sup>(2,4)</sup> e pode ser diminuída em pacientes com redução de gorduras absorvidas. Tanto a vitamina D quanto seus metabólitos circulam no sangue ligados a uma alfa globulina específica.<sup>(2)</sup> A vitamina circulante é hidroxilada no fígado e nos rins para formar os compostos ativos.<sup>(2,3,4)</sup> Pode ser armazenada nos tecidos adiposos e musculares por mui-

to tempo, sendo lentamente liberada desses locais.<sup>(2)</sup> A formação e ativação da vitamina D estão demonstradas na figura 1.

Seus metabólitos são excretados principalmente na bile e fezes, com apenas pequenas quantidades aparecendo na urina. Há alguma reciclagem enterepática, mas considera-se que tenha uma contribuição mínima para o nível de vitamina D.<sup>(2)</sup> A vitamina D é distribuída no leite materno em quantidades limitadas que correspondem à concentração sérica materna.<sup>(3)</sup>

Tanto ergocalciferol quanto colecalciferol possuem início de ação lento, uma duração longa<sup>(2)</sup> e são equivalentes: 1 µg de colecalciferol ou ergocalciferol corresponde a 40 UI de vitamina D.<sup>(3)</sup>

### CONTROVÉRSIA:

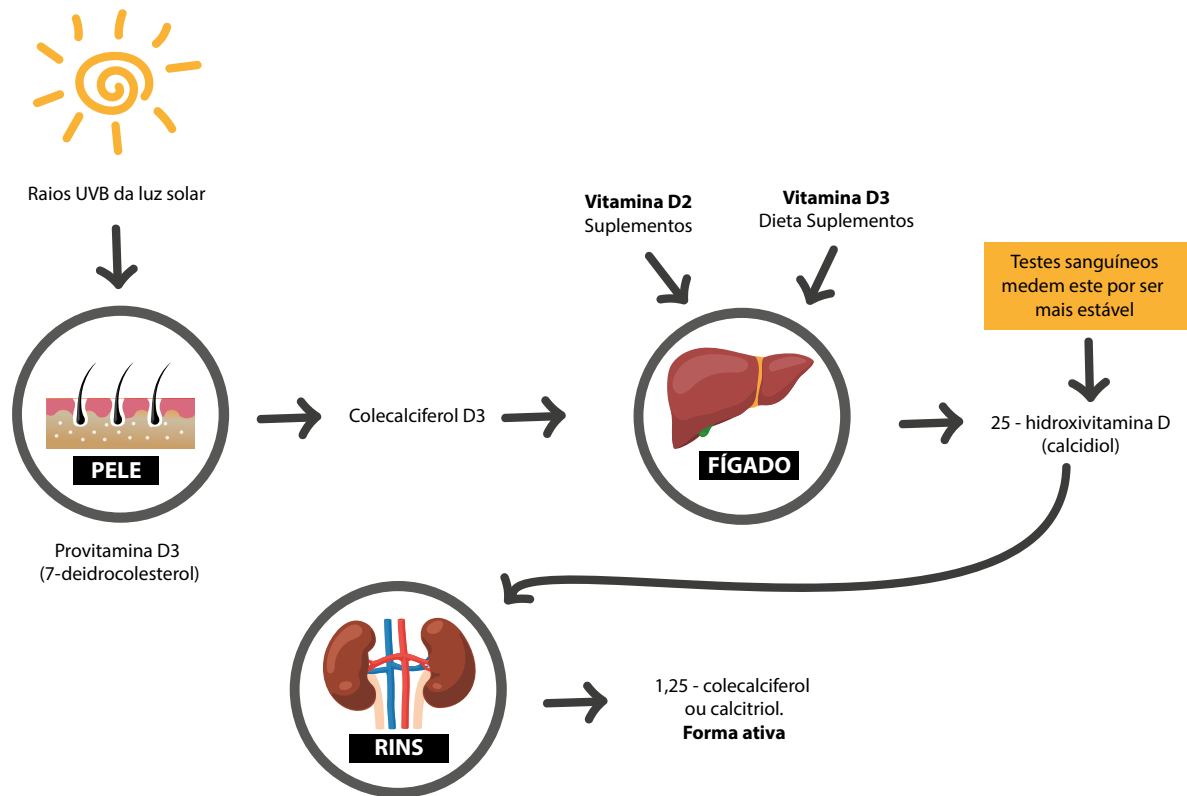
Parte da literatura afirma que não existem diferenças práticas ou clinicamente relevantes entre colecalciferol e ergocalciferol, sendo intercambiáveis quanto a usos e doses, por serem iguais na potência e passarem pelas mesmas conversões metabólicas.<sup>(3)</sup>

Outras fontes citam que tal opinião foi derrubada por estudos que demonstraram claramente que colecalciferol teria uma potência maior,<sup>(5)</sup> aumentando a concentração sérica de vitamina D de forma mais eficiente do que ergocalciferol.<sup>(2)</sup> Essa diferença é provavelmente atribuível à meia-vida mais longa do colecalciferol e à menor afinidade dos metabólitos do ergocalciferol pela proteína de ligação da vitamina D<sup>(5)</sup> ou à maior afinidade dos metabólitos do colecalciferol pelas enzimas hepáticas e receptores de vitamina D.<sup>(2)</sup>

Já foi sugerido que 50.000 unidades de ergocalciferol deveriam ser consideradas equivalentes a não mais do que 15.000 unidades de colecalciferol. Apesar disso, farmacopeias consideram que uma unidade de vitamina D está contida em 25 ng de colecalciferol ou ergocalciferol, como determinado em bioensaios em ratos.<sup>(2)</sup>

Desse modo, enquanto o ergocalciferol é efetivo para o tratamento da deficiência de vitamina D, as diferenças nas potências levam alguns a sugerir que o colecalciferol seja utilizado preferencialmente como vitamina D.<sup>(2)</sup>

Figura 1. Formação e ativação de vitamina D no organismo.<sup>(22)</sup>



#### Deficiência de vitamina D:

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Raquitismo e Osteomalácia do Ministério da Saúde, estudos brasileiros publicados em 2007 e 2018 mostraram heterogeneidade na prevalência de hipovitaminose D, que varia conforme a localização geográfica (altitude e distância da linha do Equador) da população estudada, sua cor da pele, sexo e idade, estação do ano, entre outros fatores. Um dos motivos dessa heterogeneidade é o ponto de corte utilizado para definir a suficiência em vitamina D. Enquanto alguns grupos

caracterizam a suficiência para valores de 25-hidroxitamina D acima de 20 ng/mL, outros usam o ponto de corte de 30 ng/mL. Atualmente, o consenso da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia e da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica propõe que, para indivíduos jovens e saudáveis, o ponto de corte para se definir suficiência em vitamina D seja de 20 ng/mL.<sup>(6)</sup>

A deficiência de vitamina D se desenvolve quando há exposição inadequada à luz solar, pela redução da exposição aos raios ultravioletas B, ou há falta da vitamina na dieta (quadro 1).<sup>(2)</sup>

## USOS DA VITAMINA D

**Quadro 1.** Fatores que podem contribuir para deficiência de vitamina D.<sup>(2,4,5,6)</sup>

Diminuição da produção endógena de vitamina D	Quantidade de filtro solar e o fator de proteção solar (FPS) recomendados pela Organização Mundial da Saúde.	
	Uso de vestimentas que cobrem todo o corpo (por questões culturais).	
	Deslocamentos realizados predominantemente dentro de veículos automotivos.	
	Idade: a pele dos idosos pode não sintetizar de forma eficiente; mobilidade e exposição à luz podem estar reduzidas.	
Condições que afetam o metabolismo da vitamina D	Insuficiência renal.	
	Idade: processos de conversão no fígado e rins podem estar prejudicados.	
Condições que afetam a absorção da vitamina D	Cirurgia bariátrica;	Disfunção biliar;
	Disfunção hepática;	Doença celíaca;
	Fibrose cística;	Síndrome do intestino curto.
Uso de fármacos	Anticonvulsivantes (fenitoína, carbamazepina e primidona) em longo prazo, por indução de enzimas hepáticas, alterando o metabolismo da vitamina D;	
	Colestiramina, por ligação a ácidos biliares, impedindo a emulsificação dos lipídios;	
	Orlistate, por inibição das lipases gástrica e pancreática no lúmen intestinal;	
	Óleo mineral, por aumentar a perda fecal de vitaminas lipossolúveis.	

Essa deficiência geralmente leva um tempo longo para se desenvolver, uma vez que há uma liberação lenta da vitamina a partir dos locais de armazenamento no organismo.<sup>(2)</sup> A carência de vitamina D traduz-se em raquitismo e osteomalácia.<sup>(1)</sup>

Em crianças, pode ocorrer o raquitismo, que é a diminuição da mineralização da placa epifisária de crescimento.<sup>(1,2)</sup> Os primeiros sintomas de raquitismo podem surgir no primeiro ano de vida, progredindo com a idade. Há atraso no fechamento das fontanelas cranianas, crescimento e desenvolvimento motor e na erupção dos dentes,<sup>(1)</sup> até deformidades em ossos longos e coluna vertebral,<sup>(1,2)</sup> levando a retardo do crescimento.<sup>(2)</sup> No entanto, fraturas não são frequentes.<sup>(1)</sup>

Em adultos, a deficiência de vitamina D pode ser assintomática. Até mesmo a deficiência severa de vitamina D pode passar despercebida; os pacientes podem apresentar uma síndrome de dor musculoesquelética persistente e não específica antes do diagnóstico de osteomalácia.<sup>(2)</sup> Na osteomalácia, há diminuição da mine-

ralização do osso cortical e trabecular, com acúmulo de tecido osteoide pouco ou não mineralizado, o que leva os pacientes a apresentarem fraqueza muscular, dores e deformidades progressivas na coluna vertebral e membros inferiores,<sup>(1)</sup> além de fraturas ósseas, hipocalcemia e hipofosfatemia.<sup>(2)</sup>

O tratamento é feito com correção da dieta e exposição diária à luz solar.<sup>(1)</sup> O PCDT recomenda a utilização tanto de vitamina D<sub>2</sub> quanto de vitamina D<sub>3</sub> para o tratamento de crianças, adolescentes e adultos com raquitismo nutricional por deficiência de vitamina D (tabela 1). A administração de cálcio elementar 500 mg/dia, seja na dieta ou na forma de suplemento, deve ser prescrita junto à reposição de vitamina D, independentemente da idade ou peso do paciente pediátrico. O tratamento deve ser mantido até a normalização das alterações bioquímicas e radiológicas e a resolução dos sintomas. Após esse período, o paciente deve utilizar uma dose de manutenção, não sendo mais necessárias doses para reposição de deficiência.<sup>(6)</sup>

Tabela 1. Doses de ergocalciferol ou colecalciferol no tratamento de raquitismo nutricional.<sup>(3,6)</sup>

IDADE	DOSE DIÁRIA	DOSE ÚNICA SEMANAL	DOSE DIÁRIA DE MANUTENÇÃO
3 MESES	2.000 UI*	-	400 UI
3-12 MESES	2.000 UI*	50.000 UI**	400 UI
>12 MESES - 12 ANOS	3.000 - 6.000 UI	150.000 UI	600 UI
>12 ANOS	6.000 UI	300.000 UI	600 UI
ADULTOS	6.000 UI***	50.000 UI***	2.000 UI
Obesidade, síndromes de má absorção ou uso concomitante de medicamentos que afetam o metabolismo de vitamina D	6.000 - 10.000 UI***	-	3.000 - 6.000 UI

\* por 90 dias<sup>(6)</sup>\*\* por seis semanas.<sup>(3)</sup>\*\*\* por seis a 12 semanas.<sup>(3,6)</sup>**Osteoporose:**

A osteoporose é uma doença definida como densidade mineral óssea de 2,5 ou mais desvios-padrão abaixo do pico de massa óssea para adultos jovens ou a presença de uma fratura no quadril ou coluna na ausência de trauma.<sup>(7)</sup> É caracterizada por diminuição da massa óssea e deterioração da microarquitetura do tecido ósseo com conseqüente aumento da fragilidade óssea. Suas complicações clínicas incluem não só fraturas, mas também dor crônica, depressão, deformidade, perda de independência e aumento da mortalidade. Constitui uma das principais causas de morbidade e mortalidade em idosos.<sup>(8)</sup>

No Brasil, apesar de serem escassos dados precisos sobre a prevalência da osteoporose e incidência de

quedas e fraturas, o PCDT publicado em 2014 estima que cerca de 50% das mulheres e 20% dos homens com idade igual ou superior a 50 anos sofrerão uma fratura osteoporótica ao longo da vida. Estimativas revelam que a população brasileira propensa a desenvolver osteoporose aumentou de 7,5 milhões, em 1980, para 15 milhões, em 2000.<sup>(8)</sup>

A literatura indica que as evidências favorecem a eficácia no uso de vitamina D e cálcio para retardar a progressão da osteoporose em idosos. Em um estudo randomizado, duplo cego, publicado em 2002, uma combinação diária de vitamina D 800 UI e cálcio 1.200 mg por dois anos, em comparação com placebo, reduziu a taxa de fraturas em 583 idosas ambulantes (com média de idade de 85 anos). Outro estudo, publicado em

## USOS DA VITAMINA D

1998, analisou a adição de vitamina D (coleciferol) 300 UI diárias ao tratamento de reposição hormonal em mulheres com osteoporose estabelecida e idade média de 55 anos. A densidade mineral óssea do fêmur foi aumentada mais com a combinação do que nas pacientes recebendo o tratamento de reposição hormonal isolado; entretanto, isso não atingiu significância e, desse modo, são necessários estudos adicionais antes que esse regime possa ser rotineiramente recomendado.<sup>(3)</sup>

Todos os pacientes (não importando a densidade mineral óssea, idade ou risco) devem ser avaliados quanto à ingestão dietética adequada de cálcio e vitamina D. Muitas organizações recomendam a ingestão de no mínimo 1.000 UI de vitamina D por dia para adultos acima de 50 anos. Outras instituições sugerem 4.000 UI por dia, seguindo o limite máximo seguro na população geral.<sup>(7)</sup> Atualmente, o PCDT está em revisão, mas a versão corrente recomenda a ingestão diária de 800 - 1.000 UI de vitamina D para adultos com 50 anos ou mais.<sup>(8)</sup>

### Suplementação:

Os suplementos alimentares são produtos para ingestão oral, apresentados em formas farmacêuticas, destinados a suplementar a alimentação de indivíduos saudáveis com nutrientes, substâncias bioativas, enzimas ou probióticos, isolados ou combinados.<sup>(9)</sup>

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), suplementos alimentares não são medicamentos e, por isso, não servem para tratar, prevenir ou curar doenças, sendo os benefícios de seu uso relacionados à substância fornecida. Só podem ser alegados os benefícios autorizados pela agência (tabela 2), que apresentam comprovação científica,<sup>(10)</sup> o que significa que só podem ser descritos o papel metabólico e fisiológico do constituinte no organismo humano (“a vitamina D auxilia na absorção de cálcio e fósforo”), mas não alegações medicamentosas, que descrevem o efeito da substância no tratamento, cura ou profilaxia de doenças (“a vitamina D auxilia no tratamento da osteoporose”).<sup>(11)</sup>

**Tabela 2.** Alegações permitidas aos suplementos alimentares que atinjam a quantidade mínima de vitamina D.<sup>(12)</sup>

Alegações	Limite mínimo de vitamina D que deve ser fornecido na recomendação diária de consumo por grupo populacional (como coleciferol = 1 µg = 40 UI)			
	0 a 11 meses	1 a 18 anos	≥19 anos	Gestantes ou lactantes
<b>Fonte de vitamina D.</b> Auxilia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• na formação de ossos e dentes;</li> <li>• na absorção de cálcio e fósforo;</li> <li>• no funcionamento do sistema imune;</li> <li>• no funcionamento muscular;</li> <li>• na manutenção de níveis de cálcio no sangue;</li> <li>• no processo de divisão celular.</li> </ul>	1,5 µg ou 60 UI	2,25 µg ou 90 UI	3 µg ou 120 UI	2,25 µg ou 90 UI
<b>Alto conteúdo / Rico em / Alto teor de vitamina D.</b>	3 µg ou 120 UI Limite máximo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 a 6 meses: 12,5 µg ou 500 UI;</li> <li>• 7 a 11 meses: 19 µg ou 760 UI.</li> </ul>	4,5 µg ou 180 UI Limite máximo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 a 3 anos: 31,5 µg ou 1.260 UI;</li> <li>• 4 a 8 anos: 37,5 µg ou 1.500 UI;</li> <li>• 9 a 18 anos: 50 µg ou 2.000 UI.</li> </ul>	6 µg ou 240 UI  Limite máximo: 50 µg ou 2.000 UI	4,5 µg ou 180 UI  Limite máximo: 50 µg ou 2.000 UI

Em nenhuma hipótese, um suplemento alimentar pode apresentar indicação de prevenção, tratamento ou cura de doenças, pois esse tipo de alegação é restrita a medicamentos e precisa ser comprovado.<sup>(10)</sup>

#### Para profilaxia de deficiência de vitamina D:

A maioria das pessoas obtém a vitamina D em quantidades adequadas a partir da exposição solar e de fontes alimentares (gema de ovo, fígado, salmão, sardinha, atum, gordura do leite).<sup>(4)</sup> Porém, os níveis séricos de vitamina D variam amplamente, refletindo, talvez, a constituição genética, a alimentação, a latitude, o tempo de exposição à luz solar, o tamanho do corpo, o estágio de desenvolvimento e o estado de saúde, bem como os níveis plasmáticos da proteína de ligação da vitamina D, uma alfaboglobulina específica.<sup>(5)</sup>

Geralmente, as pessoas que regularmente se exponham ao sol não necessitam de suplementação de vitamina D.<sup>(4)</sup> Entretanto, embora a luz solar proporcione suprimentos adequados de vitamina D na zona equatorial, a radiação solar cutânea insuficiente nos climas temperados, particularmente durante o inverno, pode exigir uma suplementação dietética de vitamina D.<sup>(5)</sup>

Em adultos na cidade de São Paulo, dois estudos observaram um pico nas concentrações séricas de vitamina D no outono e os valores mais baixos na primavera, refletindo o padrão de insolação de raios ultravioletas sobre a população na estação anterior. Outro estudo, publicado em 2013, investigando a condição da vitamina D em diferentes cidades brasileiras localizadas em latitudes distintas (Recife, Salvador, Rio de Janeiro, São Paulo, Curitiba e Porto Alegre), identificou que, nas cidades mais ao norte (Recife e Salvador), os níveis de vitamina D foram significativamente maiores do que no Rio de Janeiro, São Paulo, Curitiba e Porto Alegre. A prevalência de inadequação de vitamina D (abaixo de 20 ng/mL) aumentou progressivamente com as latitudes mais ao sul, atingindo um pico de prevalência de 24,5% em Porto Alegre, sendo muito superior àquela encontrada em Recife e Salvador.<sup>(6)</sup>

Para aqueles indivíduos em situação de risco para hipovitaminose D, o PCDT indica a suplementação, via oral, das necessidades fisiológicas de vitamina D a partir do primeiro mês de vida, em doses diárias de 400 UI no primeiro ano de vida e 600 UI do segundo ano em diante.<sup>(6)</sup> A Academia Americana de Pediatria também

sugere a ingestão total diária de no mínimo 400 UI, iniciando nos primeiros dias de vida, para todas as crianças e adolescentes, devido à limitação de fontes dietéticas naturais de vitamina D e à recomendação de diminuição da exposição solar por riscos de câncer de pele. O objetivo é manter a concentração sérica de 25-hidroxivitamina D em 50 nmol/L (20 ng/mL) ou maior.<sup>(3)</sup>

É sugerida a suplementação de vitamina D em gestantes, para garantir que os níveis séricos maternos de 25-hidroxivitamina D sejam maiores que 80 nmol/L, de modo que haja vitamina D adequada para o desenvolvimento esquelético, formação do esmalte dentário e crescimento e desenvolvimento gerais do feto. As doses sugeridas de 1.000 a 2.000 UI todos os dias ou de até 4.000 UI a cada dia são consideradas seguras por cinco meses.<sup>(3)</sup>

O Instituto de Medicina norte-americano estabeleceu ingestão diária recomendada para vitamina D de 600 a 800 UI por dia, de modo a atingir as necessidades para saúde óssea de 97,5% da população. Outras sociedades ou fundações recomendam ingestão diária de no mínimo 800 a 2.000 UI para adultos a partir de 50 anos, para obter níveis de 25-hidroxivitamina D de no mínimo 30 ng/mL.<sup>(13)</sup> No Brasil, a recomendação de ingestão diária por grupo populacional está descrita na tabela 2.

#### Para prevenção de doenças cardiovasculares ou câncer:

Considera-se que a falta de vitamina D possa desempenhar um papel na etiologia e patogênese de doenças cardiovasculares, porque o tecido do miocárdio contém uma proteína de ligação ao cálcio dependente de vitamina D, indicando um papel para essa vitamina na regulação da contratilidade desse músculo.<sup>(2)</sup>

Há alguns dados clínicos que sugerem que a deficiência de vitamina D possa estar associada com risco aumentado de doenças cardiovasculares, incluindo hipertensão, doença arterial coronariana e cardiomiopatia.<sup>(4)</sup> Uma série de casos de 16 crianças com cardiomiopatia e insuficiência cardíaca associadas com deficiência de vitamina D foi relatada em 2008. Relatos de caso, publicados em 2006, também demonstraram que o tratamento com vitamina D reduziu a pressão arterial e hipertrofia do miocárdio. No entanto, duas revisões sistemáticas das evidências, ambas publicadas em 2010, chegaram a conclusões conflitantes sobre o valor da su-

## USOS DA VITAMINA D

plementação de vitamina D na prevenção de eventos cardiovasculares.<sup>(2)</sup>

Como muita dessa literatura é derivada de revisões retrospectivas dos dados em vez de investigação clínica prospectiva, a suplementação de vitamina D pode até estar associada a mortalidade reduzida em pacientes com insuficiência cardíaca,<sup>(4)</sup> mas, até o momento, não há justificativa para prescrever análogos específicos de vitamina D para esses pacientes.<sup>(2)</sup>

Em 2022, a Força-Tarefa de Saúde Preventiva dos Estados Unidos, um grupo independente voluntá-

rio de especialistas em atenção primária e prevenção que revisa sistematicamente as evidências de eficácia e faz recomendações para serviços clínicos preventivos, organizou uma revisão sistemática das evidências sobre a eficácia da suplementação para a redução dos riscos de doenças cardiovasculares, câncer e mortalidade na população adulta em geral, a partir de 18 anos, não gestantes, sem doenças cardiovasculares ou crônicas conhecidas (exceto hipertensão, sobrepeso ou obesidade) ou deficiências nutricionais. A análise não encontrou diferenças nos resultados demonstrados no quadro 2.<sup>(14)</sup>

**Quadro 2.** Resultados para os quais não foram encontradas diferenças entre a suplementação de vitamina D e placebo.<sup>(14)</sup>

✗ Mortalidade por todas as causas (após seis meses a sete anos de seguimento)	
✗ Mortalidade por doença cardiovascular	✗ Qualquer evento cardiovascular
✗ Infarto do miocárdio	✗ Acidente vascular cerebral (AVC)
✗ Mortalidade por câncer	✗ Incidência de câncer

Os estudos que avaliaram a mortalidade ou a incidência de câncer tiveram tempo de seguimento variado de 3,3 a sete anos, o que pode ser curto demais para detectar um efeito específico sobre câncer. Além disso, não está claro se o efeito da vitamina D sobre desfechos de saúde pode variar, baseado nas características da população (como o nível inicial de vitamina D ou qualidade da dieta) ou um fator não identificado. Esses fatores limitaram a capacidade de determinar, com certeza, os efeitos da vitamina D sobre a mortalidade e incidência de câncer. Assim, a conclusão da Força-Tarefa foi de que as evidências não são suficientes para determinar o balanço de riscos e benefícios da suplementação com vitamina D para a prevenção de doenças cardiovasculares ou câncer.<sup>(14)</sup>

### Para profilaxia de osteoporose:

Os suplementos de vitamina D costumam ser amplamente recomendados para a saúde dos ossos na população em geral; no entanto, os dados sobre sua ação na prevenção de fraturas são conflitantes,<sup>(13)</sup> gerando evidências inconclusivas. A suplementação com

vitamina D reduziu a taxa de ocorrência de fraturas iniciais em um estudo; porém, enquanto alguns estudos demonstraram redução da perda óssea com vitamina D ou vitamina D mais cálcio, outros não demonstraram efeito significativo.<sup>(3)</sup>

As diferenças para explicar os resultados tão divergentes entre esses estudos incluem o uso de doses em *bolus*, a coadministração da vitamina D com cálcio e amostras pequenas da população.<sup>(13)</sup>

Uma revisão sistemática Cochrane, publicada em 2000, de cinco estudos que compararam os efeitos de cálcio + vitamina D *versus* cálcio somente ou placebo na prevenção da perda de massa óssea induzida por corticoterapia sistêmica demonstrou haver significativa prevenção de perda de massa óssea na coluna lombar e antebraço, o que justificaria a terapia profilática com cálcio e vitamina D em pacientes em uso de corticoides.<sup>(1)</sup>

Em idosos, baixos níveis séricos de vitamina D têm sido associados com taxas aumentadas de fraturas e fraqueza muscular, aumentando o risco de quedas. Uma metanálise de oito estudos controlados, publicada em



2009, concluiu que a suplementação de vitamina D reduziu o risco de quedas nos idosos em 19%, comparada com cálcio ou placebo.<sup>(2)</sup> Outra revisão Cochrane, publicada em 2014, analisou o papel da vitamina D, com ou sem cálcio, na prevenção de fraturas em idosos. A vitamina D isolada não preveniu a incidência de fraturas; todavia, associada a cálcio, preveniu fraturas de quadril e outras localizações. A suplementação associou-se a um pequeno, mas significativo, aumento de sintomas gastrointestinais e doença renal.<sup>(1)</sup>

O Ministério da Saúde recomenda a suplementação de cálcio e vitamina D como tratamento padrão para prevenção de fraturas, devendo ser garantida a ingestão diária mínima em todos os casos. Recomenda a ingestão diária de 800 - 1.000 UI de vitamina D para adultos com 50 anos ou mais, pois leva em conta as conclusões da revisão Cochrane de 2009.<sup>(8)</sup>

Em 2022, foi publicado um amplo estudo controlado e randomizado para analisar se a suplementação com vitamina D<sub>3</sub> resultaria em menor risco de fraturas, comparada a placebo, entre adultos saudáveis norte-americanos. Foi um estudo auxiliar do estudo de vitamina D e ômega-3 (estudo VITAL), que investigou se a suplementação de vitamina D<sub>3</sub> (2.000 UI por dia), ácidos graxos do tipo ômega-3 (1 g diário), ou ambos preveniriam câncer e doenças cardiovasculares em homens a partir de 50 anos e mulheres a partir de 55 anos. Foram selecionadas 25.871 pessoas em geral; a seleção não foi baseada na presença de deficiência de vitamina D, baixa densidade óssea ou osteoporose. Os dados demonstraram que a ingestão diária de 2.000 UI de vitamina D como suplementação, sem a coadministração de cálcio, não teve efeitos significativos sobre fraturas não vertebrais, fraturas no quadril ou total de fraturas, comparada com a ingestão de placebo. De acordo com os autores, os resultados não sugerem quaisquer diferenças nos efeitos da suplementação com vitamina D<sub>3</sub> sobre fraturas de acordo com grupos étnicos, índice de massa corporal ou idade.<sup>(13)</sup>

#### Toxicidade:

**AGUDA:** A sobredosagem dessa vitamina é rara e, geralmente, após uma exposição aguda, a toxicidade é leve. Ainda não foi estabelecida uma dose tóxica específica.<sup>(15)</sup> A administração aguda de quantidades excessivas de vitamina D leva a náuseas, vômitos e câimbras ab-

dominais.<sup>(15,16)</sup> Outros sintomas incluem anorexia,<sup>(4,15,16)</sup> constipação ou diarreia,<sup>(15)</sup> fraqueza, fadiga, irritabilidade, sonolência,<sup>(15,16)</sup> cefaleia e tonturas.<sup>(15)</sup>

**CRÔNICA:** Algumas vezes, a ingestão crônica de grandes quantidades de vitamina D pode levar a uma toxicidade mais severa,<sup>(15)</sup> pois é armazenada nos tecidos corpóreos.<sup>(4)</sup> A reabsorção óssea e a absorção intestinal de cálcio são aumentadas, resultando em hipercalcemia.<sup>(16)</sup>

Em adultos, a hipervitaminose D resulta, muitas vezes, do uso de doses excessivas por modismo.<sup>(5)</sup> Em alguns casos, a exposição aconteceu devido ao uso excessivo de suplementos.<sup>(15)</sup>

A quantidade de vitamina D necessária para causar hipervitaminose varia amplamente.<sup>(5)</sup> Há relatos de toxicidade após a ingestão de 50.000<sup>(5,15)</sup> a 150.000 UI diárias de vitamina D por períodos prolongados.<sup>(15)</sup>

Após a ingestão crônica de quantidades grandes de vitamina D, podem ocorrer convulsões, confusão mental, ataxia, distúrbios psicóticos, coma,<sup>(15)</sup> calcificação dos tecidos moles<sup>(4)</sup> (incluindo pulmões, coração, vasos sanguíneos e túbulos renais),<sup>(3)</sup> pedras nos rins,<sup>(4)</sup> insuficiência renal<sup>(3,4,15,16)</sup> potencialmente irreversível,<sup>(3)</sup> poliúria, polidipsia,<sup>(3,15,16)</sup> além de disritmias cardíacas<sup>(15)</sup> e hipertensão.<sup>(3)</sup> Os pacientes que recebem doses mais altas devem ser monitorados atentamente.<sup>(4)</sup>

A ingestão crônica materna de grandes doses de vitamina D pode resultar em hipercalcemia no bebê. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o ergocalciferol é compatível em doses usadas como suplementos alimentares. A ingestão materna de até 10.000 UI (250 µg) por dia por muitos meses já foi relatada como segura para o lactente; porém, se for necessário o uso de doses farmacológicas, recomenda-se monitorar os níveis de cálcio do bebê. Não há relatos de eventos adversos em lactentes associados com o uso materno de vitamina D.<sup>(3)</sup>

A Força-Tarefa de Saúde Preventiva dos Estados Unidos também revisou as evidências sobre os possíveis malefícios de suplementos. Para muitos destes, havia pouca ou nenhuma evidência de danos graves. Apenas três estudos relataram um risco aumentado de pedras nos rins em pessoas ingerindo vitamina D, sendo que, em dois estudos de coorte, esse risco foi associado somente às doses a partir de 1.000 UI por dia.<sup>(14)</sup>

## USOS DA VITAMINA D

### Considerações:

De acordo com a diretora do estudo VITAL, os estudos sobre vitamina D sugerem que esta é tão essencial para a saúde que são necessárias apenas quantidades pequenas a moderadas, uma vez que é muito bem regulada no corpo.<sup>(17)</sup>

Ainda são necessários estudos controlados adicionais para confirmar os benefícios e riscos para a saúde e o papel da suplementação da vitamina D para pacientes específicos.<sup>(4,14)</sup>

De forma geral, as necessidades nutricionais devem ser supridas primeiramente com alimentação correta e balanceada, em vez de recorrer-se a suplementos.<sup>(14)</sup> Um suplemento alimentar nunca deve substituir uma dieta saudável ou hábitos de vida saudáveis.<sup>(17)</sup>

Em especial, grande parte da vitamina D necessária pode ser sintetizada com exposição da pele ao sol. Segundo o Ministério da Saúde, existem diversas recomendações sobre o tempo necessário de exposição ao sol para a produção da vitamina, pois depende da localização geográfica, estação do ano, cor da pele, composição corporal, hábitos alimentares e roupas utilizadas.<sup>(18)</sup> A recomendação de exposição direta à luz solar, geralmente, é de cinco a 15 minutos (dose em que a pele não fica avermelhada) nos braços e pernas ou no rosto, braços e mãos, no mínimo três vezes por semana.<sup>(19)</sup> Ainda que haja preocupações quanto a câncer de pele, a Sociedade Brasileira de Dermatologia incentiva a exposição direta de áreas cobertas, como pernas, costas, barriga, por cinco a 10 minutos todos os dias, para sintetizar vitamina D, sem sobrecarregar as áreas cronicamente expostas ao sol.<sup>(20)</sup>

Em um editorial que acompanhou a publicação do estudo VITAL, os autores afirmam que, analisando os dados, os suplementos vitamínicos não possuem benefícios importantes para a saúde da população idosa em geral, mesmo para aqueles com baixos níveis de 25-hidroxivitamina D. Resultados das análises demonstraram que a suplementação com vitamina D não preveniu câncer ou doenças cardiovasculares, nem preveniu quedas. Juntando o fato de que a vitamina D não teve efeito sobre as fraturas, o que deve deixar de lado qualquer noção de benefício importante da vitamina D isolada na prevenção de fraturas na população em geral, e outros estudos demonstrando a falta de efeito na prevenção de inúmeras condições, é sugerido que os profissionais de saúde

devam parar de rastrear os níveis de 25-hidroxivitamina D ou recomendar suplementos de vitamina D para a população em geral. Além disso, os autores aconselham que as pessoas devam parar de tomar suplementos de vitamina D para prevenir doenças graves ou prolongar a vida.<sup>(21)</sup>

Esses novos dados sobre os efeitos da suplementação de vitamina D ainda estão sendo estudados, para que novas recomendações sejam elaboradas. Logicamente, casos específicos em que haja suspeita de deficiência de vitamina D devem ser rastreados e pessoas com deficiência de vitamina D devem receber doses adequadas.

CENTRO DE INFORMAÇÃO SOBRE MEDICAMENTOS DO CONSELHO REGIONAL  
DE FARMÁCIA DO ESTADO DO PARANÁ  
CIM FORMANDO - Edição nº 04 - Ano XIX - 2022

Pesquisa e elaboração: Centro de Informação sobre Medicamentos.  
Gerente Técnico-Científico: Jackson Carlos Rapkiewicz - CRF-PR 14.200  
Farmacêuticas: Rafaela Grobe - CRF-PR 16.311  
Karin Juliana Bitencourt Zaros - CRF-PR 15.619  
Diagramação: Michelly M T Lemes Trevisan  
Twitter: [twitter.com/cimcrfpr](https://twitter.com/cimcrfpr)

## REFERÊNCIAS

1. MOREIRA, L.B. Prescrição de vitaminas e antianêmicos em situações carenciais e não carenciais e anemias. In: FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L. **Farmacologia Clínica e Terapêutica**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. p.759-771.
2. SWEETMAN, S.C. (Ed). **Martindale: The Complete Drug Reference**. London: The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Electronic version. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com>>. Acesso em 19 abr. 2022.
3. IBM MICROMEDEX. **Drugdex**. Greenwood Village: IBM Watson Health. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com>>. Acesso em 31 mai. 2022.
4. BRIDGEMAN, M.M.; ROLLINS, C.J. Essential and conditionally essential nutrients. In: KRINSKY, D.L. *et al.* **Handbook of Nonprescription Drugs**. An interactive approach to self-care. 18. ed. Washington, DC: American Pharmacists Association, 2015. p.365-396.
5. NOLIN, T.D.; FRIEDMAN, P.A. Fármacos que afetam a homeostasia dos íons minerais e a renovação óssea. In: BRUNTON, L.L.; HILAL-DANDAN, R.; KNOLL-MANN, B.C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, 2019. p.1093-1119.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta nº 02, de 11 de janeiro de 2022. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Raquitismo e Osteomalácia. **Diário Oficial da União**, Brasília, 31 jan. 2022. Disponível em: <[https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2022/porta-portaria-conjunta-no-2\\_pcdt-raqutismo-e-osteomalacia\\_.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2022/porta-portaria-conjunta-no-2_pcdt-raqutismo-e-osteomalacia_.pdf)>. Acesso em 18 jul. 2022.
7. DRUG CONSULT: Osteoporosis - Prevention and drug therapy. In: IBM MICROMEDEX. **Drugdex**. Greenwood Village: IBM Watson Health. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com>>. Acesso em 18 abr. 2022.
8. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 451, de 09 de junho de 2014. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose. **Diário Oficial da União**, Brasília, 10 jun. 2014. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2014/osteoporose-pcdt.pdf>>. Acesso em 25 ago. 2022.
9. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 243, de 26 de julho de 2018. Dispõe sobre os requisitos sanitários dos suplementos alimentares. **Diário Oficial da União**, Brasília, 27 jul. 2018.
10. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Suplementos alimentares**. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/alimentos/suplementos-alimentares>>. Acesso em 14 jul. 2022.
11. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Perguntas & respostas**. Suplementos alimentares. 8. ed. Brasília: Anvisa, 01 set. 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/alimentos/perguntas-e-respostas-arquivos/suplementos-alimentares.pdf>>. Acesso em 05 set. 2022.
12. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa nº 28, de 26 de julho de 2018. Estabelece as listas de constituintes, de limites de uso, de alegações e de rotulagem complementar dos suplementos alimentares. **Diário Oficial da União**, Brasília, 27 jul. 2018.
13. LeBOFF, M.S. *et al.* Supplemental vitamin D and incident fractures in midlife and older adults. **N Engl J Med**, v.387, n.4, p.299-309, jul. 2022. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2202106>>. Acesso em 19 ago. 2022.
14. US PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE. Vitamin, mineral, and multivitamin supplementation to prevent cardiovascular disease and cancer: US Preventive Task Force Recommendation Statement. **JAMA**, v.327, n.23, p.2326-2333, jun. 2022. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2793446>>. Acesso em 15 jul. 2022.
15. IBM MICROMEDEX. **Poisindex System**. Greenwood Village: IBM Watson Health. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com>>. Acesso em 18 abr. 2022.
16. JOHNSON, L.E. Vitamin D toxicity. set. 2022. In: PORTER, R.S. (Ed). **Merck Manual**. Professional version. Disponível em: <<https://www.merckmanuals.com/professional/nutritional-disorders/vitamin-deficiency,-dependency,-and-toxicity/vitamin-d-toxicity>>. Acesso em 11 out. 2022.
17. MANSON, J.E. **Vitamin D**: recent findings and implications for clinical practice. 12 out. 2022. Disponível em: <<https://www.medscape.com/viewarticle/982190>>. Acesso em 19 out. 2022.
18. BRASIL. Ministério da Saúde. **Essencial para o corpo, vitamina D tem como principal forma de absorção a exposição correta ao sol**. 05 ago. 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/agosto/essencial-para-o-corpo-vitamina-d-tem-como-principal-forma-de-absorcao-a-exposicao-correta-ao-sol>>. Acesso em 19 out. 2022.
19. JOHNSON, L.E. Vitamin D deficiency and dependency. set. 2022. In: PORTER, R.S. (Ed). **Merck Manual**. Professional version. Disponível em: <<https://www.merckmanuals.com/professional/nutritional-disorders/vitamin-deficiency,-dependency,-and-toxicity/vitamin-d-deficiency-and-dependency>>. Acesso em 20 out. 2022.
20. SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. **Comunicado oficial da SBD sobre câncer de pele, proteção solar e vitamina D**. 24 fev. 2017. Disponível em: <<https://www.sbd.org.br/comunicado-oficial-da-sbd-sobre-cancer-da-pele-protacao-solar-e-vitamina-d/>>. Acesso em 19 out. 2022.
21. CUMMINGS, S.R.; ROSEN, C. VITAL findings - a decisive verdict on vitamin D supplementation. **N Engl J Med**, v.387, n.4, p.368-370, jul. 2022. Disponível em: <<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMe2205993>>. Acesso em 22 ago. 2022.
22. FOOKES, C. **Vitamin D**. Disponível em: <<https://www.drugs.com/vitamin-d.html>>. Acesso em 31 mai. 2022.