

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Alimentação, Nutrição e Saúde

Jéssica Vendruscolo dos Santos

**Prevalência de hipovitaminose D em idosos brasileiros, distribuição
por macrorregiões e fatores associados: uma revisão sistemática com
metanálise**

Porto Alegre
2019

Jéssica Vendruscolo dos Santos

Prevalência de hipovitaminose D em idosos brasileiros, distribuição por macrorregiões e fatores associados: uma revisão sistemática com metanálise

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Alimentação, Nutrição e Saúde, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Alimentação, Nutrição e Saúde.

Orientadora: Dra Martine Elisabeth Kienzle Hagen

Porto Alegre

2019

CIP - Catalogação na Publicação

Vendruscolo dos Santos, Jéssica
Prevalência de hipovitaminose D em idosos
brasileiros, distribuição por macrorregiões e fatores
associados: uma revisão sistemática com metanálise /
Jéssica Vendruscolo dos Santos. -- 2019.
85 f.
Orientadora: Martine Elisabeth Kienzle Hagen.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Alimentação, Nutrição e Saúde, Porto
Alegre, BR-RS, 2019.

1. Idosos. 2. Vitamina D. 3. Deficiência de
vitaminas. 4. Revisão sistemática. 5. Metanálise. I.
Kienzle Hagen, Martine Elisabeth, orient. II. Título.

**PREVALÊNCIA DE HIPOVITAMINOSE D EM IDOSOS BRASILEIROS,
DISTRIBUIÇÃO POR MACRORREGIÕES E FATORES ASSOCIADOS: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE**

DISSERTAÇÃO, REQUISITO PARCIAL PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRE,
apresentada à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em
Alimentação, Nutrição e Saúde.

Porto Alegre, 27 de agosto de 2019.

A comissão examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação Prevalência de hipovitaminose D em idosos brasileiros, distribuição por macrorregiões e fatores associados: uma revisão sistemática com metanálise, elaborada por Jéssica Vendruscolo dos Santos, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestre em Alimentação, Nutrição e Saúde.

Comissão Examinadora:

Dra Carolina Böettge Rosa – PPG em Gerontologia Biomédica /PUCRS

Profa. Dra Rúbia Garcia Deon – URI/Campus de Frederico Westphalen/RS

Profa. Dra Vivian Cristine Luft – PPGANS/UFRGS

Profa. Dra. Martine Elisabeth Kienzle Hagen – PPGANS/UFRGS - Orientadora

AGRADECIMENTOS

Agradeço inicialmente a Deus, por me proteger neste período de viagens semanais, me oferecendo força para continuar e não desistir.

Em especial a meus pais, irmãos e meu noivo, que estiveram sempre ao meu lado. A minha amiga Suelen, que me acolheu em sua casa.

A orientadora Martine que sempre me ensinou, me motivou e me apoiou em exatamente tudo. A Vera e Viviane pelo auxílio na construção deste estudo.

A todos os professores e colegas do PPG de Nutrição, Alimentação e Saúde UFRGS, que me ensinaram e me acompanharam neste caminho.

Agradeço também as professoras do curso de Nutrição da URI Campus de Frederico Westphalen/RS, que sempre me motivaram a buscar conhecimento.

EPÍGRAFE

*“Aprenda a viver dentro das suas possibilidades. Construa a sua vida aos poucos, lutando a cada dia e extraindo da vida o que ela tem de melhor: a simplicidade.”
(Chico Xavier).*

RESUMO

Introdução: Estudos epidemiológicos têm demonstrado redução nos níveis de vitamina D na população, caracterizando a hipovitaminose D como uma epidemia mundial. A vitamina D participa na regulação do metabolismo ósseo e novas pesquisas já identificaram outras funções no organismo humano. Indivíduos idosos apresentam fatores de risco para desenvolver deficiência de vitamina D, principalmente, como resultado da baixa exposição ao sol, uso do protetor solar, redução de atividades ao ar livre, redução na capacidade de síntese cutânea, diminuição da ingestão alimentar, diminuição da absorção gastrointestinal e uso de medicamentos que podem interferir na absorção e no metabolismo da vitamina D. Devido ao envelhecimento global da população, analisar a prevalência da hipovitaminose D é de fundamental interesse. **Objetivo:** Identificar a prevalência da hipovitaminose D em idosos no Brasil, classificando-a por macrorregiões e verificar os principais fatores associados, por meio de uma revisão sistemática com metanálise. **Método:** O estudo obedeceu às diretrizes específicas para condução de revisões sistemáticas. A busca explorou plataformas eletrônicas MEDLINE, EMBASE e LILACS, utilizando descritores relacionados ao acrônimo PICO (população, interesse e contexto). Foram efetuadas pesquisas na literatura cinzenta: catálogo CAPES, periódicos citados com maior frequência, Principal Coleção Web of Science e buscas manuais nas referências bibliográficas. Foi realizada a leitura do título e resumo e, posteriormente, realizada a leitura completa dos artigos. Foram incluídos os estudos clínicos e observacionais, publicados até fevereiro de 2019, com idosos do Brasil. A revisão foi registrada no PROSPERO Nº 74.732 e avaliada usando a escala de Loney et al. (1998) adaptada. Foi utilizado o modelo de metanálise de efeitos aleatórios e meta-regressão para a análise estatística. **Resultados:** Foram identificados 903 estudos, destes, 646 passaram para leitura do resumo e 253 para leitura completa. Por fim, foram analisados 32 estudos. No total, foram avaliados 5.874 idosos. A prevalência de hipovitaminose D no Brasil foi de 68,9% (IC95%[63,1-74,1]), maior na Região Sul 79,6% (IC95%[70,1-86,6]). As variáveis: número de participantes, idade, índice de massa corporal, institucionalização, estações do ano e latitude, não apresentaram diferença estatística significativa na prevalência de hipovitaminose D. Contudo, idosos não institucionalizados apresentaram uma prevalência de hipovitaminose D de 67,7% e os institucionalizados de 74,1%. A prevalência de hipovitaminose D foi maior nas estações mais frias (81,9%). A maioria dos estudos foi realizada em regiões de latitude alta e a prevalência de hipovitaminose D foi maior nestas regiões (73,2%). As variáveis que apresentaram diferença estatística significativa na prevalência de hipovitaminose D foram: o delineamento do estudo e o tipo de técnica laboratorial utilizada. **Conclusão:** Os resultados encontrados revelaram a elevada prevalência de hipovitaminose D em idosos brasileiros. Apesar da análise estatística não evidenciar diferença significativa, observou-se uma prevalência de hipovitaminose D maior em estudos com idosos institucionalizados, que efetuaram a coleta de dados em estações frias do ano e realizados em regiões de latitude mais alta. O delineamento do estudo (característica da população) e técnica laboratorial utilizada na avaliação de vitamina D pode provocar uma diferença na prevalência de hipovitaminose D.

Palavras-chaves: idosos, vitamina D, deficiência de vitaminas, revisão sistemática, metanálise.

ABSTRACT

Introduction: Epidemiological studies have shown a reduction in vitamin D levels in the population, characterizing hypovitaminosis D as a worldwide epidemic. Vitamin D participates in the regulation of bone metabolism, and new research has identified other functions in the human body. Elderly have risk factors for developing vitamin D deficiency, mainly as a result of low sun exposure, sunscreen use, reduced outdoor activities, reduced skin synthesis ability, decreased food intake, gastrointestinal decreased absorption, and medicine intake may interfere with the vitamin D absorption and metabolism. Due to the global aging of the population, analyzing the hypovitaminosis D prevalence is of fundamental interest. **Objective:** To identify the hypovitaminosis D prevalence in the elderly people of Brazil, classifying it by macroregions, and verify the main associated factors through a systematic review with meta-analysis. **Method:** The study followed specific guidelines for systematic reviews conducting. The search explored MEDLINE, EMBASE and LILACS electronic platforms, using descriptors related to the acronym PICO (population, interest and context). Searches were conducted in the gray literature: CAPES catalog, most frequently cited journals, Main Web Collection of Science and manual searches of references. Were read the title and the abstract, and later, was performed the complete reading of the articles. Clinical and observational studies were included, published until February 2019, with elderly people from Brazil. The review was recorded in PROSPERO No. 74,732, and evaluated using the Loney et al. (1998) adapted scale. Statistical analysis used the random effects meta-analysis model and meta-regression. The random-effects meta-analysis and meta-regression model were used for statistical analysis. **Results:** Were identified a total of 903 studies, was read the abstract of 646 and was performed the complete reading of 253. Finally, 32 studies were analyzed. In total, were evaluated 5,874 elderly. The hypovitaminosis D prevalence in Brazil was 68.9% (95% CI [63.1-74.1]), higher in the Southern Region 79.6% (95% CI [70.1-86.6]). The variables: number of participants, age, body mass index, institutionalization, seasons and latitude did not present statistically significant differences in the hypovitaminosis D prevalence. However, non-institutionalized elderly presented 67.7% of hypovitaminosis D prevalence, and institutionalized elderly had 74.1%. The hypovitaminosis D prevalence was higher in colder seasons (81.9%). Most studies were performed in high latitude regions, and the hypovitaminosis D prevalence was higher in these regions (73.2%). The variables that presented a statistically significant difference in the hypovitaminosis D prevalence were: study design and kind of laboratory technique used. **Conclusion:** The results revealed the high hypovitaminosis D prevalence in Brazilian's elderly. Although the statistical analysis did not show a significant difference, a higher hypovitaminosis D prevalence was observed in studies with institutionalized elderly, who collected data in cold seasons, and higher latitude regions. The study design (population characteristics) and laboratory technique used to evaluate vitamin D may cause a difference in the hypovitaminosis D prevalence.

Keywords: Elderly, vitamin D, vitamin deficiency, systematic review, meta-analysis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação esquemática da sequência de eventos envolvidos na síntese de 1,25(OH)D.....	16
Figura 2 - Diferentes recomendações para ponto de corte de vitamina D.....	21
Figura 1 Artigo científico - Fluxograma de seleção de estudos.....	49
Figura 2 Artigo científico - Hipovitaminose D em idosos brasileiros: prevalência geral.....	50
Figura 3 Artigo científico - Hipovitaminose D em idosos brasileiros: prevalência distribuída por macrorregiões.....	51
Figura 4 Artigo científico - Hipovitaminose D em idosos brasileiros: prevalência distribuída por macrorregiões x latitude e irradiação solar.....	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Alimentos ricos em vitamina D.....	17
Tabela 2 - Necessidade dietética recomendada de vitamina D (UI/dia)	18
Tabela 3 - Fatores de risco para hipovitaminose D.....	22
Tabela 1 Artigo científico - Hipovitaminose D em idosos brasileiros: características dos estudos e sujeitos dos estudos.....	53
Tabela 2 Artigo científico - Hipovitaminose D em idosos brasileiros: metanálise e meta-regressão dos estudos.....	55
Tabela 3 Artigo científico - Hipovitaminose D em idosos brasileiros: informações dos estudos.....	57

LISTA DE ABREVIATURAS

1,25(OH)D – 1,25 hidroxivitamina D

25(OH)D – 25 hidroxivitamina D

AVC – acidente vascular cerebral

BIA – bioimpedância elétrica

CLIA – quimiluminescência

CMIA – imunoensaio de micropartículas de quimiluminescência

CO – Centro-Oeste

CRP – proteína C reativa

DA – doença de Alzheimer

DMO – densidade mineral óssea

DPO – doença de Paget óssea

DRC – doença renal crônica

ECL – eletroquimioluminescência

FPF – fratura proximal de quadril

HIPOD – hipovitaminose D

HPLC – cromatografia líquida de alta performance

IC – insuficiência cardíaca

ILP – instituto de longa permanência

IMC – índice de massa corporal

IRMA – imunoradiometria

LCMS/MS – cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a espectrometria de massas sequencial

MP – maioria da população

NA – não analisado

ND – Nordeste

NI – não identificado

PTH – paratormônio

RIA – radioimunoensaio

S – Sul

SD – Sudeste

UVB – ultravioleta B

VD – vitamina D

VDBP – proteína ligante de vitamina D

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 CARACTERIZAÇÃO DO PROBLEMA	13
1.2 OBJETIVOS	14
1.2.1 Objetivo Geral	14
1.2.2 Objetivos Específicos	14
1.3 JUSTIFICATIVA	14
2 REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1 VITAMINA D: SÍNTESE, METABOLISMO E MECANISMO DE AÇÃO	15
2.2 VITAMINA D: DETERMINAÇÕES E CLASSIFICAÇÕES	20
2.3 FATORES DE RISCO PARA HIPOVITAMINOSE D	22
2.4 ENVELHECIMENTO E VITAMINA D.....	24
3 RESULTADOS – ARTIGO CIENTÍFICO.....	26
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	66
REFERÊNCIAS	68
APÊNDICES	77
APÊNDICE A - MANUAL DE APLICAÇÃO: ESCALA LONEY ET AL. (1998)	78
APÊNDICE B - PROTOCOLO DE EXTRAÇÃO DE DADOS	80
ANEXO.....	81
ANEXO A - INSTRUÇÕES DE FORMATAÇÃO PARA REVISTA	82

1 INTRODUÇÃO

O aumento da expectativa de vida da população promoveu uma transição epidemiológica e demográfica em todo o mundo (MIRANDA et al., 2016). Esta transição trouxe consigo desafios, uma vez que o envelhecimento provoca alterações fisiológicas e sociais, além de recorrentes problemas de saúde (PRINCE et al., 2015). A vulnerabilidade e a presença de morbidades resultam no isolamento destes idosos e diminuição do convívio em sociedade (CARVALHO; PAPALÉO, 2006; JACOB; GORZONI, 2008).

As doenças cardiovasculares, demência e câncer são as doenças mais prevalentes na população envelhecida, entretanto, sabe-se que estas condições são passíveis de modificação, em algum grau, pela dieta. Evidências científicas indicam que a ingestão adequada de certas vitaminas pode retardar o progresso de doenças crônicas (TROESCH; EGGERSDORFER; WEBER, 2012). A nutrição desempenha um papel importante na manutenção da saúde nos diferentes ciclos de vida, mas o requerimento da ingestão de nutrientes nem sempre é atendido (SCHIEFERDECKER; THIEME; AUSCHILD, 2016).

A deficiência e insuficiência de vitamina D (VD) é um problema global, podendo agravar doenças sistêmicas (HAQ et al., 2016). No mundo, estima-se que esta deficiência atinja mais de um bilhão de pessoas, mas a magnitude deste problema ainda é desconhecida (BRITO et al., 2013; HOLICK, 2010). A hipovitaminose D (HIPOD) é uma carência frequentemente encontrada em idosos (MORLEY, 2012; TESSIER; CHEVALIER, 2018; TROESCH; EGGERSDORFER; WEBER, 2012).

A VD é considerada um pré-hormônio e é essencial para a manutenção da saúde óssea (MAEDA et al., 2014; MUNNS et al., 2016). Contudo, novos estudos demonstraram funções da VD na saúde cardiovascular (FISCELLA; FRANKS, 2010; PILZ et al., 2012), em doenças neurológicas (GEZEN-AK; YILMAZER; DURSUN, 2014; KNEKT et al., 2010), no diabetes tipo II (MATTILA et al., 2007; THACHER; CLARKE, 2011), em alguns tipos de câncer (DEEB; TRUMP; JOHNSON, 2007; PLUDOWSKI et al., 2013), entre outras.

A VD pode ser obtida por meio da alimentação (principais fontes: peixes, fígado e gema de ovo) e por meio da síntese cutânea a partir da exposição aos raios ultravioleta B (UVB), sua principal fonte (HOLICK et al., 2011). Fótons solares de UVB são absorvidos na pele, levando à formação de pré-colecalciferol, seguido de colecalciferol (vitamina D₃), posteriormente transformado pelo fígado em 25 hidroxivitamina D (25[OH]D) e, finalmente, pelo rim para sua forma ativa: 1,25 hidroxivitamina D (1,25[OH]D) (GUPTA et al., 2019; HOLICK et al., 2007). Quando há o consumo de alimentos fontes ou por meio da

suplementação, sua absorção acontece no lúmen intestinal, sendo transportada até o fígado, dando continuidade ao processo de conversão em 25(OH)D, e nos rins para 1,25(OH)D (GUPTA et al., 2019; HOLICK, 2004; SCHIEFERDECKER; THIEME; AUSCHILD, 2016).

A definição de insuficiência e deficiência de VD permanece controversa (HOLICK et al., 2011; LEBLANC et al., 2015; MAEDA et al., 2014). A deficiência é definida quando a concentração sérica 25(OH)D é menor que 20ng/mL (50nmol/L), e insuficiência quando 25(OH)D está entre 21–29 ng/mL (525–725nmol/L) (HOLICK et al., 2011). A atual recomendação da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da HIPOD é que concentrações de 25(OH)D acima de 30ng/mL são desejáveis para populações de maior risco, como idosos (FERREIRA et al., 2017). Acima dessas concentrações, os benefícios são mais evidentes, especialmente no que se refere a doenças osteometabólicas e à redução de quedas (MAEDA et al., 2014).

A idade é considerada um fator de risco para HIPOD, pela redução na capacidade de síntese cutânea de 7-de-hidrocolesterol que se transforma em vitamina D3 pela ação dos raios UVB (GUPTA et al., 2019; VAN DER WIELEN et al., 1995; WATCHARANON et al., 2018). Outros fatores de risco considerados relevantes nesta população são: a baixa exposição solar, uso diário e necessário do protetor solar, redução de atividades físicas ao ar livre, presença de doenças e uso de medicamentos que alteram absorção e metabolismo da VD, além de disabsorção intestinal e diminuição na ingestão alimentar (CHRISTAKOS et al., 2010; SARAIVA et al., 2007). Fatores ambientais também influenciam na síntese de VD como: a região geográfica, latitude, estação do ano, hora do dia e poluição do ar (BANDEIRA et al., 2006; HOLICK et al., 2007).

A HIPOD tem sido descrita clinicamente, e alguns estudos têm sugerido uma elevada prevalência de deficiência de VD no Brasil, em cenários clínicos específicos (LOPES et al., 2014; MAEDA et al., 2014; SCALCO et al., 2008). Porém, nenhuma revisão avaliou a prevalência de HIPOD em idosos brasileiros identificando os fatores associados (ELOI et al., 2016; PEREIRA-SANTOS et al., 2018). O objetivo deste estudo foi identificar a prevalência da hipovitaminose D em idosos no Brasil, classificando-a por macrorregiões e verificar os principais fatores associados, através de uma revisão sistemática com metanálise.

1.1 CARACTERIZAÇÃO DO PROBLEMA

Qual a prevalência atual da HIPOD (determinada por concentrações sanguíneas de 25[OH]D) em idosos do Brasil?

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo Geral

Identificar a prevalência da HIPOD em idosos do Brasil, realizando uma revisão sistemática com metanálise.

1.2.2 Objetivos Específicos

Analisar dados epidemiológicos sobre prevalência da HIPOD em idosos do Brasil;
Verificar a distribuição da prevalência da HIPOD em idosos nas diferentes regiões do Brasil.

Verificar os principais fatores associados à HIPOD em idosos do Brasil.

1.3 JUSTIFICATIVA

A HIPOD, atualmente, constitui-se uma epidemia mundial. Estudos epidemiológicos têm demonstrado gradativa diminuição nos níveis séricos de VD em todo o mundo (BISCHOFFOVA et al., 2018; MAEDA et al., 2014; MELLO et al., 2010).

Com o processo de envelhecimento, observa-se uma diminuição das concentrações de VD (PRINCE et al., 2015; RESCIGNO et al., 2017). Este dado está relacionado à capacidade reduzida da pele de sintetizar a provitamina D, baixa exposição solar, ingestão insuficiente de alimentos fonte, diminuição da absorção gastrointestinal e uso de medicamentos que interferem na absorção e no metabolismo da VD (CHRISTAKOS et al., 2010; GUPTA et al., 2019; SARAIVA et al., 2007; WATCHARANON et al., 2018).

Assim, com a ampliação da expectativa de vida e o envelhecimento da população, as morbidades relacionadas à deficiência de VD poderão aumentar significativamente, impactando na elevação dos gastos financeiros em saúde pública. Desta maneira, tornam-se necessários estudos que identifiquem a prevalência de HIPOD nas diferentes regiões do Brasil, identificando fatores associados (ELOI et al., 2016; MAEDA et al., 2014; MELLO et al., 2010).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 VITAMINA D: SÍNTESE, METABOLISMO E MECANISMO DE AÇÃO

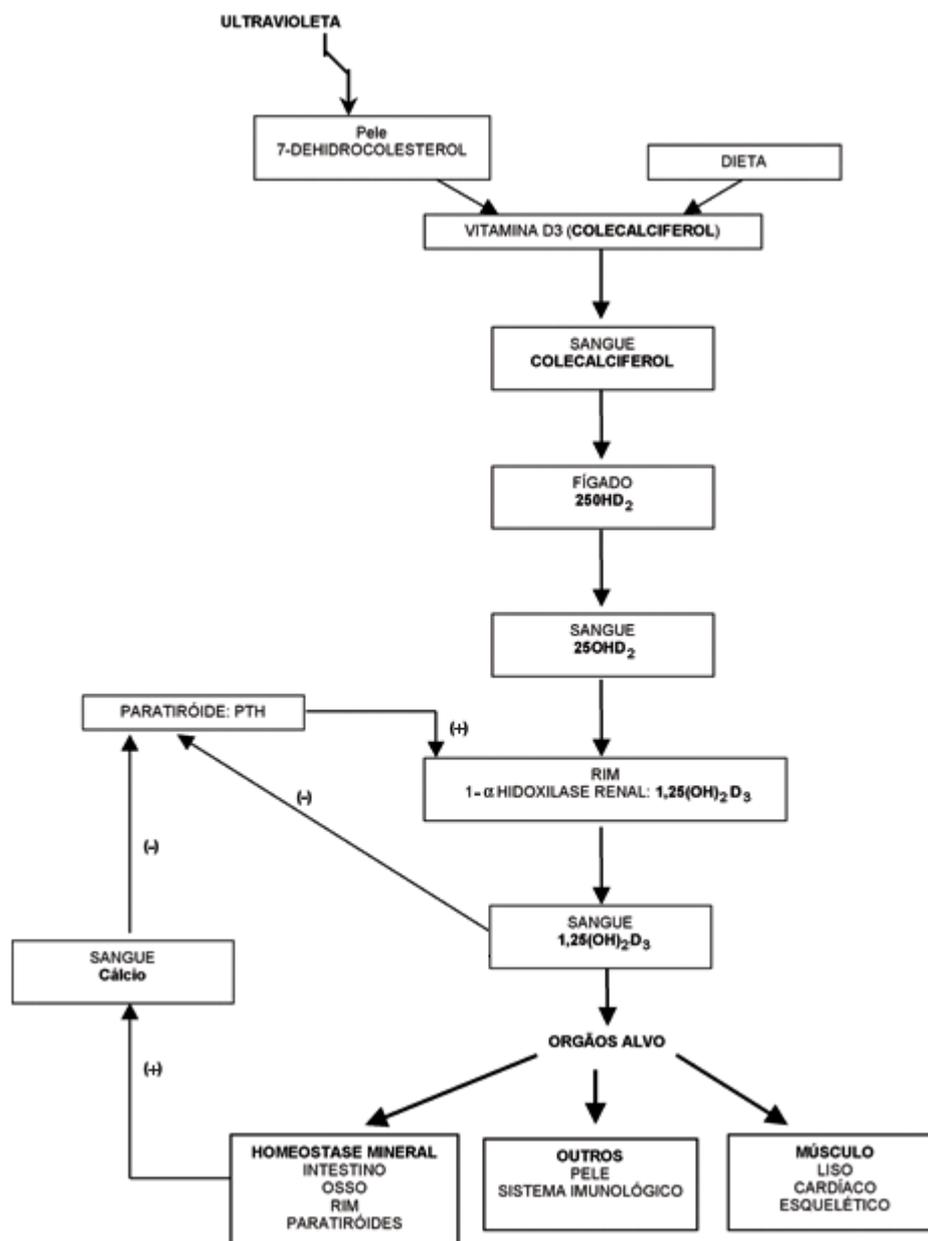
A VD ou calciferol é considerada um pró hormônio essencial, composta por uma série de secosteroides lipossolúveis, vitamina D2 (ergocalciferol) e vitamina D3 (colecalfiferol). A VD pode ser obtida por meio da exposição solar, ingestão de alimentos fontes e suplementos (BARRETT; MCEL DUFF, 2010; PÉREZ-LÓPEZ et al., 2015; WEINERT; SILVEIRO, 2015).

Na síntese da VD por meio da exposição solar, os raios UVB entram em contato com o 7-de-hidrocolesterol secretado pelas glândulas sebáceas presentes na pele e produzem a vitamina D3. A vitamina D3 é transportada pela proteína ligante da VD (VDBP - “vitamin D bindingprotein”) até o fígado, onde é hidroxilada pela enzima 25-hidroxilase para produzir 25(OH)D. Em seguida, ocorre a segunda hidroxilação no rim pela ação da enzima 1 α -hidroxilase, formando a 1,25(OH)D. A 1,25(OH)D é denominada a forma biologicamente ativa da VD, atuando no duodeno (aumentando a absorção de cálcio) e nas células ósseas (mobilizando o cálcio para o sangue e aumentando os seus níveis séricos) (THACHER; CLARKE, 2011).

Na produção da VD pela ingestão de alimentos fonte ou suplementação, a VD é emulsificada pelos sais biliares, incorporada às micelas, absorvida no lúmen intestinal e transportada pela VDBP até o fígado. Deste ponto em diante participa do mesmo processo de transformação fígado/rim (transformação em 25[OH]D e 1,25[OH]D). E esse processo de síntese acontece em aproximadamente 24 horas (HOLICK et al., 2011).

Na figura 1 podemos visualizar a cascata de síntese da VD.

Figura 1 – Representação esquemática da sequência de eventos envolvidos na síntese de 1,25(OH)D



Fonte: (CARNEIRO; MARISE; CASTRO, 2005).

Cerca de 80-95% da VD utilizada pelo organismo é obtida por meio da exposição solar, apresentando maior afinidade com receptores de VD presentes nos tecidos (CESARI et al., 2004; LANDEL et al., 2016). Com a exposição solar prolongada, a pré-vitamina D3 também pode ser convertida em produtos inativos (lumisterol e taquisterol), prevenindo a intoxicação (HOLICK et al., 2011).

O consenso estabelecido sobre a adequada produção de VD refere-se à exposição solar com tempo médio de 20 minutos, entre as 10 e 15h. É necessária a exposição de 5% da

superfície corporal (braços, mãos e face) à luz solar direta (sem o uso de protetor solar ou barreira física, como vidros). Portanto, não são necessárias longas exposições solares para manter níveis adequados de VD. Em locais de baixa latitude, cerca de 15 minutos de exposição solar, entre 9 e 16h, são suficientes (SCHALKKA; STEINER; RVELLI, 2014).

A ingestão de 100 UI de VD (por meio da dieta alimentar ou suplementação) pode aumentar 0,7-1,0 ng/mL nos níveis séricos de 25(OH)D, mas para o tratamento da HIPOD esta regra nem sempre é aplicável. São utilizados diversos esquemas de suplementação de vitamina D3 denominados como doses de “ataque”, onde se utilizam valores maiores de VD elevando os níveis plasmáticos rapidamente. Dentre os tratamentos mais utilizados: a) 50.000 UI, 1 vez por semana por 8 semanas; b) 6.000 UI ao dia, por 8 semanas; c) 3.000 a 5.000 UI ao dia, por 6 a 12 semanas (HOLICK et al., 2007).

Pacientes com disfunções de absorção intestinal, disfunções renais, de fígado ou deficiência grave podem necessitar de doses maiores. Além disso, a dose de suplementação em idosos deve ser avaliada, pois estes pacientes geralmente são polimedicados e alguns medicamentos podem atrapalhar a absorção ou metabolização de VD. Por outro lado, diferente da exposição solar, a suplementação ou ingestão de VD por meio da dieta, quando excessiva, pode resultar em intoxicação e hipercalcemia (HOLICK et al., 2007; PREMAOR et al., 2008).

Poucas fontes alimentares possuem esta vitamina em abundância, nos vegetais, como cogumelos e leveduras, está presente na forma ergocalciferol (vitamina D2). Já a vitamina D3 (colecalciferol) é encontrada em peixes gordurosos, gema de ovo, fígado, leite e derivados. No Brasil, alguns alimentos já apresentam fortificação, como cereais e leites (SILVA et al., 2008; ZHANG; NAUGHTON, 2010).

Tabela 1 – Alimentos ricos em vitamina D

Alimento	Medida caseira/g	µg
Atum	2 médios (90g)	3,68
Sardinha crua	100g	5,20
Sardinha enlatada	100g	17
Óleo de peixe	1 colher de sopa cheia	40,3
Manteiga	100g	0,45
Fígado de boi	100g	1,12
Fígado de frango	100g	1,25
Gema de ovo	100g	0,53
Ovo de galinha	100g	0,875
Leite integral	1 copo de 240ml	0,17
Cogumelos	100g	0,62

Fonte: Adaptada de (USDA, 2013).

Em 2011, o Instituto de Medicina Americano (US), reuniu uma comissão de especialistas com intuito de revisar a literatura e definir novas orientações sobre as necessidades de VD e de cálcio. A mudança mais importante referiu-se a recomendações para crianças de 1-18 anos, aumentando os valores de 200 UIs para 600 UIs (IOF, 2011).

Tabela 2 – Necessidade dietética recomendada de vitamina D (UI/dia)

Grupo por faixa etária	Necessidade média estimada (UI/dia)	Ingestão dietética recomendada (UI/dia)	Ingestão máxima tolerável (UI/dia)
Bebês de 0-6 meses	-	400	1.000
Bebês de 6-12 meses	-	400	1.500
1-3 anos	400	600	2.500
4-8 anos	400	600	3.000
9-69 anos	400	600	4.000
>70 anos	400	800	4.000
Gestante/lactante	400	600	4.000

Fonte: Adaptada de (IOF, 2011).

Os valores recomendados para ingestão diária são exemplificados em UI (unidades internacionais). Desta forma, 10 mcg de VD equivalem a 400 UI.

Em 2009, um estudo populacional avaliou a ingestão de nutrientes relacionados à saúde óssea da população brasileira. O resultado da análise de VD demonstrou que a população ingeriu um quarto da recomendação diária (PINHEIRO et al., 2009).

Analisando a tabela 1 e 2, observamos que mesmo que o ser humano incluisse alimentos fontes diariamente, dificilmente conseguiria manter o consumo diário de 400UI/dia. Contudo, a via alimentar não é considerada a fonte mais eficiente de VD. O tempo de cinco ou dez minutos de exposição direta de pernas e braços, sem protetor solar, garante cerca de 3.000 UI de VD (WACKER; HOLICK, 2013).

Os benefícios da VD no metabolismo ósseo humano já estão bem estabelecidos. A ação da VD é diretamente ligada aos níveis de cálcio sanguíneo, absorção intestinal de cálcio e mineralização óssea. Assim, níveis baixos de VD e cálcio promovem mobilização de cálcio ósseo e, conseqüentemente, osteoporose (HOLICK, 2004).

O avanço nos estudos com esta vitamina promoveu descobertas sobre a influência da VD em diversas condições e patologias. Contudo, apesar dos estudos observacionais demonstrarem associação com sistemas extra esqueléticos, ainda não estão comprovadas relações de causa-efeito (MAEDA et al., 2014).

A VD tem sido relacionada com funções musculares, juntamente com o cálcio e fósforo, provocando a manutenção de força e desempenho do músculo. No idoso, este efeito pode favorecer a força muscular, equilíbrio e desempenho funcional, assim como a

diminuição de quedas e fraturas (GIRGIS, 2014; PFEIFER et al., 2001; REJNMARK, 2011; VENNING, 2005). Dhesi et al. (2002) verificaram menores índices de queda em idosos com níveis sérico de VD adequados.

Em adultos, a deficiência de VD leva ao aumento da produção de paratormônio (PTH), que estimula a hidroxilação renal de 25(OH)D e estimula a remodelação óssea. O hiperparatireoidismo secundário é caracterizado por valores séricos de cálcio normais/limítrofes, 25(OH)D baixa e PTH elevado. Quando não tratado, leva à perda óssea, osteoporose e risco de fraturas, além de dor óssea, mialgias e fraqueza muscular (CASTRO JUNIOR et al., 2008; COMINETTI; COZZOLINO, 2012; WRANICZ; SZOSTAK-WĘGIEREK, 2014).

O PTH alto também favorece a doença cardiovascular e hipertensão arterial. Estudos demonstraram ação da VD na regulação negativa da proteína C reativa (CRP) e fatores pró-inflamatórios. Neste sentido, a VD desempenha função de proteção cardiovascular (FISCELLA; FRANKS, 2010; PILZ et al., 2008).

Pesquisas identificaram o papel importante da VD na regulação de renina no rim, desempenhando controle da pressão arterial. O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) é o principal regulador da pressão arterial. A ativação do SRAA induz à constrição de pequenas artérias e indiretamente ativa a retenção de sódio e água no organismo (FERRAREZI, 2011; FORMAN et al., 2007; ZHOU et al., 2008).

Os valores de VD são inversamente relacionados aos níveis de glicose no sangue, portanto, a HIPOD pode favorecer o desenvolvimento de diabetes tipo II. Alguns estudos demonstraram que a secreção pancreática de insulina é inibida pela deficiência de VD em animais. Pittas et al. (2007) evidenciaram que a insuficiência de VD e cálcio influenciam negativamente na glicemia, concluindo que a suplementação pode melhorar o metabolismo da glicose (MATHIEU et al., 1994; MATTILA et al., 2007; THACHER; CLARKE, 2011).

Níveis reduzidos de 25(OH)D também estão associados à obesidade. Resultado da alta fixação da VD nos adipócitos, diminuindo a sua biodisponibilidade sérica. Com isso, ocorrem alterações de processos metabólicos no tecido adiposo, fazendo com que o hipotálamo acione o aumento da sensação de fome e promova a diminuição do gasto energético (MCGILL et al., 2008; SCHUCH; GARCIA; MARTINI, 2009).

O 25(OH)D pode desempenhar ação inibitória de angiogênese, que é o principal processo de crescimento de tumores, apresentado capacidade tumoral supressiva principalmente em câncer colo retal, mama e próstata. A VD também pode atuar sobre as células do sistema imunológico, estimulando a produção de macrófagos, melhorando a função

anti-inflamatória do organismo. Neste sentido, alguns estudos demonstraram relação entre a deficiência de VD e prevalência de doenças autoimunes (DEEB; TRUMP; JOHNSON, 2007; MARQUES et al., 2010; PLUDOWSKI et al., 2013).

O calcitriol pode inibir a proliferação e diferenciação de queratinócitos, responsáveis pela produção de queratina, com isso pode trazer benefícios a pacientes com psoríase (HOLICK, 1999).

Desse modo, concentrações suficientes de VD são essenciais para a manutenção de saúde. Entretanto, algumas controvérsias ainda permeiam a comunidade científica. Dentre elas o ensaio laboratorial utilizado para dosagem de VD e os adequados parâmetros para classificação do ponto de corte de suficiência, insuficiência e deficiência (ALVES et al., 2013; GALVÃO et al., 2013).

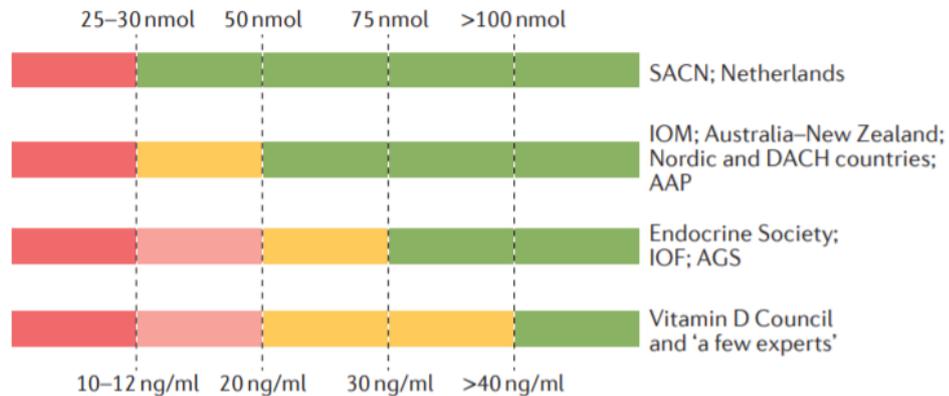
2.2 VITAMINA D: DETERMINAÇÕES E CLASSIFICAÇÕES

Quando não acontece a ingestão adequada de VD e exposição solar, ocorre a deficiência de VD. O diagnóstico da mesma é efetuado por meio da medida sanguínea de 25(OH)D. Embora a forma ativa seja o 1,25(OH)D, o mesmo não é utilizado para estimar os valores de VD, pois apresenta meia vida de 6 horas e valores variados durante o dia. O 25(OH)D mantém níveis constantes e sua dosagem sérica é fidedigna, apresentando meia vida de duas a três semanas (BARRETT; MCEL DUFF, 2010; PÉREZ-LÓPEZ et al., 2015; WEINERT; SILVEIRO, 2015).

O ponto de corte para classificação dos valores de VD ainda não está bem estabelecido. A maioria dos pesquisadores elencam valores menores que 10ng/mL como deficiência severa, <20ng/mL como deficiência moderada e valores >30ng/mL como adequados. Entretanto, alguns autores descrevem como ideais valores entre 32-40ng/mL (BOUILLON, 2017; BOUILLON; CARMELIET, 2018; HOLICK, 2010).

Bouillon (2017) demonstrou as diferentes recomendações publicadas em mais de 40 países. Os dados apresentam as indicações de suplementação de VD, segundo os diferentes pontos de corte de 25(OH)D.

Figura 2 – Diferentes recomendações para ponto de corte de vitamina D



Fonte: (BOUILLON, 2017).

Cor vermelha: deficiência grave deve ser corrigida sem exceção. Cor laranja: deficiência leve, deve-se analisar a suplementação. Cor verde: vitamina D suficiente, não há necessidade de suplementação.

As evidências, demonstradas na Figura 2, apontam um estado de “deficiência de VD” quando o nível sérico de 25(OH)D é <12ng/ml. Entretanto, não foram encontradas evidências bioquímicas que justifiquem a designação de um estado de “insuficiência” quando os níveis séricos de 25(OH)D estão entre 12 e 30ng/ml e ainda não está claro se há benefícios em iniciar suplementação nestes indivíduos insuficientes (SHAH et al., 2017).

No Brasil, um novo posicionamento foi publicado em 2017. O consenso classifica deficiência de VD valores abaixo de 20ng/mL (50nmol/L) para a população saudável. Os valores de 30 a 60 ng/ml são recomendados para indivíduos do grupo de risco como: idosos, gestantes, pacientes com osteomalácia, raquitismo, osteoporose, hiperparatireoidismo secundário, doenças inflamatórias, autoimunes e renais crônicas, e pré-bariátricos. Níveis acima de 100 ng/mL são considerados elevados com risco de hipercalcemia e intoxicação (FERREIRA et al., 2017).

Em concordância, Maeda et al. (2014), recomenda que as concentrações de 25(OH)D acima de 30ng/mL são desejáveis e devem ser metas para população de maior risco. Uma vez que, acima deste valor os benefícios da VD são mais evidentes, especialmente em relação a doenças osteometabólicas e redução de quedas.

Não são indicadas triagem e suplementação de VD indiscriminada a nível populacional. Os benefícios do tratamento com VD são confirmados especialmente na população de risco (FERREIRA et al., 2017; MAEDA et al., 2014).

Com o crescente aumento das pesquisas no mundo, também houve melhorias dos métodos laboratoriais utilizados para dosagem de 25(OH)D. Entretanto, ainda há uma

variabilidade dos resultados, dificultando a aplicação dos limites diagnósticos. Os métodos mais utilizados são ensaios competitivos baseados em anticorpos específicos e marcadores não radioativos. Estes métodos podem apresentar de 12,5 a 40,3% de variabilidade (VILJOEN et al., 2011).

Atualmente, existem vários métodos para medida laboratorial de 25(OH)D, sendo aceita como “medida padrão ouro” a cromatografia gasosa ou líquida com espectrometria massa (LCMS/MS) ou cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), por apresentarem maior sensibilidade, precisão e correção das amostras. Contudo, estas técnicas padrão ouro apresentam maior dificuldade de execução e alto custo. Os métodos imunométricos automatizados também podem ser utilizados, por apresentarem automação na dosagem e uma boa sensibilidade (>20nmol/L) (BINKLEY; KRUEGER; LENSMEYER, 2009; FERREIRA et al., 2017; MAEDA et al., 2014).

As medidas de VD podem ser expressas em ng/mL e nmol/L. Para conversão da concentração de 25(OH)D de ng/mL para nmol/L, basta multiplicar pelo fator 2,5. Da mesma forma, os valores apresentados em nmol/L podem ser transformados em ng/mL (1ng/ml = 0,400641 nmol/l) (MAEDA et al., 2014).

2.3 FATORES DE RISCO PARA HIPOVITAMINOSE D

Diversos fatores de risco podem favorecer a HIPOD. Fatores ambientais e pessoais são observados na Tabela 3.

Tabela 3 – Fatores de risco para HIPOD

Fatores ambientais:
Local de pouca insolação (latitude),
Estação do ano (pouca penetração de luz UVB na atmosfera durante o inverno),
Horário do dia (antes das 10h e após às 16h),
Nebulosidade,
Poluição,
Confinamento em locais fechados.
Fatores pessoais:
Uso excessivo de roupas,
Cor de pele escura,
Envelhecimento,
Estilo de vida,
Uso de protetor solar,
Excesso de peso,
Disabsorção intestinal,
Uso de medicamentos que alteram absorção e metabolismo da VD: anticonvulsivantes, glicocorticoides e antirretrovirais,
Doenças que alteram absorção e metabolismo da VD: doenças ou enxertos de pele (que impossibilite a exposição solar), alterações ou doenças de fígado,

alterações ou doenças de rim, fibrose cística, doenças trato gastrointestinal, doenças hematológicas, insuficiência cardíaca com imobilização, hiperparatireoidismo primário, doenças granulomatosas, osteomalácia e raquitismo.

Fonte: Adaptado (HOLICK et al., 2007).

O processo de envelhecimento provoca diversas modificações fisiológicas e ambientais, uma delas é a deficiência da VD. Pessoas idosas apresentam diminuição da produção de 7-de-hidrocolesterol, levando à produção 70% menor de VD produzida por um adulto jovem submetido ao mesmo tempo de exposição solar (MOREIRA-PFRIMER et al., 2009).

Além do processo natural de envelhecimento, os idosos apresentam menor mobilidade (permanecendo em locais fechados), frequentemente utilizam vários medicamentos (que podem atrapalhar a metabolização e absorção intestinal da VD) e apresentam doenças associadas. Ainda, ocorre uma diminuição do consumo de alimentos fontes (principalmente lácteos) (CHRISTAKOS et al., 2010; GUPTA et al., 2019; SARAIVA et al., 2007; VAN DER WIELEN et al., 1995; WATCHARANON et al., 2018).

Indivíduos obesos apresentam baixa concentração de 25(OH)D, podendo apresentar uma redução de 57% na taxa de conversão de 7-de-hidrocolesterol à D3, pelo sequestro da gordura subcutânea (WORTSMAN et al., 2000).

Pessoas com pele escura tem maior quantidade de melanina, apresentando uma produção menor de VD, isso por que a melanina e o 7-de-hidrocolesterol competem na absorção dos fótons UVB. Quanto mais escura a pele, maior o tempo de exposição solar necessário. O tempo pode variar de 10 a 50 vezes mais, para produção da mesma quantidade de VD (HOLICK et al., 2011).

O ângulo Zenith do sol, quando aumentado, resulta em uma maior incidência de UVB por meio da camada de ozônio. Por esse motivo, menores níveis de VD são produzidos no inverno (HOLICK; CHEN, 2008). Residir em locais de alta latitude também pode ser considerado um fator de risco para níveis menores de 25(OH)D. Quanto mais próximo à linha do equador, menor será a latitude e maior será a incidência solar. Em contrapartida, quanto maior a latitude (mais perto dos pólos -90° norte ou sul), mais frio será. Sabe-se que as pessoas diminuem sua exposição solar e costumam utilizar mais roupas nas estações mais frias do ano (CARVALHO, 2008).

2.4 ENVELHECIMENTO E VITAMINA D

O envelhecimento populacional é considerado um fenômeno mundial, resultado da queda das taxas de fertilidade e mortalidade, além do aumento da expectativa de vida da população e avanços na medicina, cuidados em saúde e qualidade de vida (VANCKEA; SOLÉ-CASALS, 2016).

A Organização Mundial da Saúde considera idoso, o indivíduo com idade de 65 anos ou mais, residente em países desenvolvidos. Em países em desenvolvimento, são considerados idosos indivíduos com 60 anos ou mais (BRASIL, 2009).

O envelhecimento é um fator de risco para determinadas doenças, morbidades e incapacidades, principalmente as doenças crônico-degenerativas. Uma vez que a expectativa de vida está aumentando, faz-se necessária a reflexão sobre formas humanizadas de convivência e atendimento às novas necessidades desta população. O aumento da população idosa demanda maior atenção a necessidades relacionadas a serviços sociais, tratamentos e cuidados em saúde, serviços psicológicos e de previdência (ADELAM; DALY, 2004; VERAS, 2003).

Desde 1994, quando instituída a Política Nacional do Idoso, estão previstas ações e diretrizes visando o bem estar como um todo. Entretanto, a realidade demonstra a população idosa com baixas condições financeiras, abandonados pela família e/ou residindo em abrigos, com dificuldades de acessibilidade, sofrendo diversos preconceitos e, frequentemente, isolados da sociedade. Os idosos acabam perdendo sua capacidade de adaptação ao ambiente, suas habilidades, funções cognitivas, de autonomia e independência, ocasionando maior vulnerabilidade e incidência de processos patológicos (CARVALHO; PAPALÉO, 2006; JACOB; GORZONI, 2008).

É fato que todo o ser vivo envelhece, em seu aspecto biológico. Entretanto, o envelhecimento pode não acontecer na mesma proporção em sentido psicológico, espiritual e humano. Manter-se ativo fisicamente, intelectualmente e socialmente são estímulos favoráveis a saúde. Além disso, o estilo de vida estabelecido durante os outros ciclos da vida são determinantes para a saúde da fase idosa (LITVOC; BRITO; ET AL, 2004; SHEPHARD; ARAÚJO, 2003).

Em relação à VD o hábito alimentar é um determinante importante. A maioria dos idosos consome poucos alimentos fonte de VD (peixe e produtos lácteos) e seu padrão alimentar é voltado à dieta ocidental rica em gordura e açúcar (FISBERG et al., 2013).

O envelhecimento da população favorece a mudança do estilo de vida, com drástica

redução de exposição solar. Consequentemente, esses idosos apresentam níveis menores de VD. Além disso, existem outros fatores já discutidos, como: a absorção reduzida de VD pelo processo de envelhecimento, presença de doenças, utilização de medicamentos e alimentação. A HIPOD é principalmente relacionada ao metabolismo ósseo, redução do funcionamento muscular, risco de quedas e fraturas, alterações comuns nesta população (HOLICK et al., 2007; SCALCO et al., 2008).