

Vitamina D – Perspetivas Atuais

Alexandre Miroux Catarino¹, Cristina Claro², Isabel Viana²

¹Médico Interno de Dermatovenereologia/Resident of Dermatology and Venereology, Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental

²Assistente Hospitalar Graduada de Dermatovenereologia, Serviço de Dermatologia, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal/Consultant of Dermatology and Venereology, Dermatology Department, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisbon, Portugal

RESUMO – A vitamina D tem como efeito biológico principal a promoção da mineralização óssea e a regulação da homeostasia do metabolismo cálcio-fósforo. A sua função biológica extra-esqueleto tem sido amplamente estudada e o seu défice associado a risco aumentado para diversas patologias, nomeadamente autoimunes, neoplásicas, cardiovasculares e neurológicas, entre outras. No entanto, esta mantém-se uma área de controvérsia e está por demonstrar a relação causa-efeito entre deficiência de vitamina D e patologia não esquelética, e o benefício da suplementação com esse objetivo. Nos indivíduos em risco de hipovitaminose a suplementação é segura, barata e com benefício demonstrado na prevenção de fraturas e quedas. É feita uma abordagem da síntese, metabolismo e modo de ação da vitamina D. Faz-se uma revisão sumária da fisiopatologia da vitamina D na pele - a influência da pigmentação cutânea e do uso de fotoproteção na sua síntese, e a sua relação com as dermatoses mais frequentes.

PALAVRAS-CHAVE – Neoplasias da Pele; Défice em Vitamina D; Radiação Ultravioleta; Neoplasias da Pele; Vitamina D.

Vitamin D – Current Perspectives

ABSTRACT – The main biological effect of vitamin D is to promote bone mineralization and regulate calcium-phosphorus metabolism, but its extra-skeletal biological function has also been extensively studied. Vitamin D deficit has been associated with an increased risk for various diseases, including autoimmune, neoplastic, cardiovascular and neurological disorders. However, areas of controversy remain: a direct cause-effect relationship between vitamin D deficiency and non-skeletal pathology and the benefit of vitamin D supplementation with this goal still has to be confirmed. In individuals at risk for vitamin D deficiency vitamin D supplementation is safe, inexpensive and with demonstrated benefit in preventing fractures and falls.

The authors present an overview of the synthesis, metabolism and action of vitamin D and perform a brief review of the pathophysiology of vitamin D in the skin, namely its influence on skin pigmentation and the effect of photoprotection on vitamin D synthesis and its relationship with skin diseases.

KEY-WORDS – Skin Neoplasms; Ultraviolet Rays; Vitamin D; Vitamin D Deficiency.

INTRODUÇÃO

A vitamina D tem como efeito biológico principal a promoção da mineralização óssea e a regulação da homeostasia do metabolismo cálcio-fósforo. A vitamina D atua como uma hormona regulando a expressão de mais de 200 genes em diferentes tipos de células com os recetores específicos. A sua função biológica extra-esqueleto tem sido amplamente estudada e o seu défice associado a risco aumentado para diversas patologias, nomeadamente autoimunes, neoplásicas, cardiovasculares e neurológicas, entre outras. No entanto, esta mantém-se uma área de controvérsia e está por

demonstrar a relação causa efeito entre deficiência de vitamina D e patologia não esquelética, e o benefício da suplementação com esse objetivo.

BIOQUÍMICA E METABOLISMO

As vitaminas são um grupo de nutrientes orgânicos, requeridos em pequena quantidade para uma variedade de funções bioquímicas e que, geralmente, o organismo não consegue sintetizar, sendo obtidos pela dieta. A vitamina D não é estritamente uma vitamina pela capacidade que o organismo tem em sintetizá-la, e apresenta um mecanismo de

Correspondência: Alexandre Miroux Catarino
Rua Dr. Archer de Lima, 62
1495-682 Cruz-Quebrada, Portugal
Tel: +351 930604378
E-mail: alexandre_catarino@hotmail.com

Recebido/Received
13 Setembro/13 September 2016
Aceite/Accepted
21 Novembro/21 November 2016

Artigo de Revisão

Tabela 1 - Principais fontes alimentares de vitamina D.

FONTE	CONTEÚDO DE VITAMINA D
Óleo de fígado de bacalhau	400 – 1000 UI/colher de chá
Salmão fresco selvagem	600 – 1000 UI/100 gr
Salmão fresco de cultura	100 – 250 UI/100 gr
Salmão de conserva	300 – 600 UI/100 gr
Sardinhas de conserva	300 UI/100 gr
Gema de ovo	20 UI/gema

ação semelhante a uma hormona.¹

A vitamina D, ou calciferol, é o termo genérico que engloba um conjunto de moléculas lipossolúveis que têm como base a estrutura de quatro anéis de colesterol. A vitamina D pode ser obtida pelo organismo através dos alimentos sob a forma de colecalciferol ou vitamina D3 de origem animal, ou sob a forma de ergocalciferol ou vitamina D2 de origem vegetal.² A alimentação é uma fonte *minor* de vitamina D pela sua baixa concentração nos alimentos, sendo exceção os óleos de fígados de peixes gordos. Alguns países suplementam diversos alimentos com vitamina D, como o leite, cereais, iogurtes, queijos, de forma a evitar carência vitamínica.³ Os alimentos mais ricos em vitamina D estão representados na Tabela 1.^{4,5}

A vitamina D3 pode ser produzida pelo organismo a nível da pele por metabolização do 7-dihidrocolesterol (7-DHC) por ação da radiação ultravioleta B (RUVB), no comprimento de onda de $300 \pm 5 \text{ nm}$. Perante esta exposição o 7-DHC da membrana plasmática dos queratinócitos e fibroblastos é convertido em pré-vitamina D, que por efeito térmico, não enzimático, sofre um rearranjo em colecalciferol. A produção cutânea de vitamina D é muito eficaz e responsável por 85-90% do seu aporte.² Apesar da elevada eficácia da produção de vitamina D sob ação solar, não existe risco de hipervitaminose pois com exposição adicional de RUVB esta é convertida em produtos metabolicamente inativos.⁶

O calciferol é metabolizado no fígado em calcidiol, 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), que representa a principal forma de vitamina D circulante, com uma semivida de 2-3 semanas e uma potência inferior a 1% da potência do metabolito mais ativo – 1,25-dihidroxivitamina D (calcitriol). O calcitriol é sintetizado nas células tubulares proximais renais por ação da 25-hidroxivitamina D-1- α -hidroxilase (25(OH)D-1- α OHase).⁷

A vitamina D circula no plasma ligada à proteína ligante que possui apenas um local de ligação para a vitamina D e seus metabolitos. Esta proteína de transporte constitui a principal reserva de vitamina D do organismo e está apenas saturada em 3-5%, pelo que não constitui uma limitação ao metabolismo da vitamina D, exceto em caso de perda de grandes quantidades na urina como acontece por exemplo na síndrome nefrótica.

A enzima 1- α -hidroxilase também está presente em tecidos extrarrenais de forma independente da regulação do metabolismo cálcio-fósforo, incluindo trato gastrointestinal, pele, vasos, células do sistema imune, células epiteliais mamárias, osteoblastos e osteoclastos, que sintetizam 1,25(OH)₂D com efeito local autócrino/parácrino, regulando mais de 200 genes, com importância biológica. A síntese extrarrenal de 1,25(OH)₂D pode apresentar efeito sistémico em condições patológicas, tais como são a hipercalcemia e a hipercalcúria verificadas em doentes com doença granulomatosa, como a sarcoidose. Esta síntese ocorre nos macrófagos num mecanismo independente da hormona paratiroideia (PTH).^{10,11}

A atividade da 1- α -hidroxilase renal é estreitamente regulada de forma a manter níveis plasmáticos de 1,25(OH)₂D adequados às necessidades. A sua regulação é essencialmente determinada por: PTH, níveis plasmáticos de cálcio e fósforo, e fator de crescimento fibroblástico-23 (FGF-23).

Níveis elevados de PTH estimulam a atividade enzimática, enquanto níveis elevados de cálcio, fósforo e FGF-23 a inibem. A FGF-23 é uma hormona derivada dos osteócitos, e é um modulador major das concentrações séricas de fósforo, diminuindo tanto a reabsorção tubular renal como a sua absorção intestinal.¹²

MECANISMO DE AÇÃO

O calcitriol tem uma semi-vida de 4-6 horas e atua como uma hormona esteróide.¹³ Após entrar nas células alvo, liga-se ao recetor intracelular VDR (*vitamin D receptor*), que vai gerar uma série de modificações e interações de forma a regular a expressão génica. Tem também uma ação não genómica por vias de sinalização celular que vão promover o influxo de cálcio, o que favorece a diferenciação celular.

O seu papel biológico principal é a regulação da homeostasia do cálcio, juntamente com a PTH. Esta é feita pela promoção da diferenciação dos enterócitos e absorção intestinal de cálcio, que ocorre através do estímulo da síntese de calbindina (*intracellular calcium binding protein*), e do aumento da permeabilidade da membrana ao cálcio, através de um mecanismo rápido e independente da síntese proteica. Na ausência de vitamina D apenas 10-15% do cálcio dietético e 60% do fósforo são absorvidos, e níveis adequados de

Tabela 2 - Formas comuns de vitamina D.

NOME	DESIGNAÇÃO CLÍNICA	ABREVIATURA	FONTE
Ergocalciferol	Vitamina D2	D2	Deriva de ergosterol irradiado em plantas
Colecalciferol	Vitamina D3	D3	De origem animal ou produzida por ação da RUVB na pele
Calcidiol	25-Hidroxivitamina D	25(OH)D	Forma circulante de vitamina D, reflete os níveis globais de vitamina D
Calcitriol	1,25-Dihidroxivitamina D	1,25(OH)2D	Forma ativa que atua como hormona ligando-se ao receptor da vitamina D

Adaptado de Tang JY, et al⁸

vitamina D aumentam a absorção de cálcio e fósforo para 30-40% e 80%, respetivamente.^{5,9,14}

A nível do metabolismo ósseo o calcitriol interage com o VDR nos osteoblastos. Promove a expressão do ativador do recetor do NF-kB ligando, que por interação com outras proteínas vai estimular a diferenciação de monócitos imaturos em osteoclastos, que posteriormente dissolvem a matriz óssea e mobilizam cálcio e outros minerais para a corrente sanguínea. A nível renal, o calcitriol reduz a excreção do cálcio por aumentar a reabsorção no túbulo renal distal.

SÍNTESE DE VITAMINA D E PIGMENTAÇÃO CUTÂNEA

A redução da síntese cutânea de vitamina D pela melanina tem sido classicamente admitida. A melanina, ao bloquear a radiação ultravioleta, impediria a fotossíntese de vitamina D em peles escuras, que necessitariam de doses até 4-6x superiores para produção equivalente.^{15,16}

Estudos posteriores têm chegado a conclusões diferentes, sendo que alguns defendem que a melanina não impede a produção de vitamina D e outros que a pigmentação constitutiva não diminuiria a síntese de vitamina D, mas o bronzeamento sim, devido à migração de melanina para as camadas mais superficiais da epiderme onde ocorre a maior parte da síntese de vitamina D.¹⁷

É um facto que fototipos altos apresentam menores concentrações de vitamina D, no entanto as concentrações ótimas em relação à saúde esquelética e extra-esquelética são controversas. Afro-americanos apresentam menor risco de fratura, densidade óssea mais elevada, e menores níveis de vitamina D.¹⁸ Uma elevada componente da variação tem sido atribuída a polimorfismos genéticos, nomeadamente a níveis menores de globulina ligante de vitamina D circulante, o que levaria a menores níveis de vitamina D sérica total, mas com fração livre similar.

VITAMINA D E OBESIDADE

Os níveis de calcidiol em obesos são caracteristicamente inferiores aos de indivíduos com índice de massa corporal normal no entanto a sua implicação biológica ainda é objeto de debate. Apesar de o metabolito medido laboratorialmente

ser em média inferior, tem-se verificado que apresentam níveis de calcitriol, o metabolito mais ativo, muito mais constantes. Este valor inferior poderia ser explicado pela deposição de vitamina D lipossolúvel no tecido adiposo. Paradoxalmente, os obesos apresentam densidade mineral óssea mais elevada, taxas de turnover ósseo menores, períodos de formação óssea mais longos e absorção de cálcio aumentada. Por outro lado, laboratorialmente mostrou-se que o calcitriol no tecido adiposo promove o aumento de cálcio ionizado intracelular, estimulando a lipogénese e inibindo a lipólise.^{1,19}

FOTOPROTETORES E VITAMINA D

O efeito do uso dos fotoprotetores na síntese cutânea de vitamina D tem sido outra área de discussão. Em condições laboratoriais, bloqueiam eficazmente a RUVB. O uso de fator de proteção solar (FPS) de 30 reduz em mais de 95 % a síntese de vitamina D.²⁰ Faurschou *et al* realizaram um estudo em voluntários saudáveis que eram aleatorizados para a aplicação de diferentes camadas de protetor solar SPF 8 (0,5mg/cm², 1mg/cm², 1,5mg/cm² ou 2mg/cm²) e demonstraram que a síntese de vitamina D aumentava exponencialmente quando aplicadas concentrações inferiores à recomendada (2mg/cm²).²¹ Apesar dos estudos em laboratório demonstrarem a redução na síntese cutânea de vitamina D, os estudos em larga escala em que é pedido aos sujeitos que apliquem o fotoprotetor solar como habitualmente o fazem não demonstram essa realidade. No estudo de Marks *et al*, aleatorizado, duplamente-cego, controlado, os indivíduos eram instruídos a aplicar o protetor (SPF 17) ou o creme placebo na cabeça e pescoço, antebraços e dorso das mãos pelo menos uma vez de manhã e reaplicar se transpirassem ou se lavassem as respetivas áreas. Foi usado um medidor de radiação solar para assegurar igual exposição solar. A medição dos níveis séricos de vitamina D foi realizada no início e após a conclusão do período de estudo e demonstrou um aumento igual da 25(OH)D nos dois grupos. Os autores concluem que o uso regular de fotoprotetores não diminui a produção de vitamina D em indivíduos expostos a quantidade suficiente de radiação solar.²²

Estima-se que nos locais em que a intensidade solar e a temperatura são suficientemente altas para motivar o uso de protetores solares, os níveis de vitamina D sejam geralmente

Artigo de Revisão

satisfatórios. Em condições reais de utilização, a aplicação em toda a superfície corporal exposta é pouco comum, o fotoprotetor permite a penetração de uma fração da RUVB e a quantidade real aplicada não corresponde aos 2mg/cm² que conferem o FPS determinado.^{23,24} Neste ponto, é questionável se o uso de protetores SPF 50, mesmo que aplicados em camada mais fina que o recomendado, poderão ter repercussão nos níveis de vitamina D.

A síntese cutânea de vitamina D é rápida e eficaz. A exposição da totalidade da pele a uma dose eritematosa mínima (DEM) corresponderia à ingestão de 10000 – 25000 UI de colecalciferol e a exposição de 15% do corpo a 1/6-1/3 de DEM a ingestão de 200 – 600 UI, o que equivale à dose diária recomendada. Na Austrália em Janeiro, mês de Verão, a exposição solar 3 a 4 vezes por semana, de 15% da área corporal, durante 2-14 minutos às 12h00 é suficiente para a produção de níveis adequados de vitamina D em pessoas fototipo II de Fitzpatrick. Às 12 h o eritema solar pode surgir em apenas 8 minutos de exposição solar. Pelo facto de a diferença entre o tempo necessário para a síntese adequada de vitamina D e o tempo de exposição que leva ao eritema solar ser muito reduzido àquela hora é recomendada a exposição solar em horários fora do pico de RUVB (10 h-15h).²⁵⁻²⁷ Segundo Samanek *et al* para a cidade de Melbourne, de latitude semelhante a Lisboa (aproximadamente 38°), o tempo de exposição solar necessário em pessoas fototipo II, para a obtenção de síntese de vitamina D equivalente a 200UI/dia, é de menos de 15 min nos meses de primavera-verão e de 21 a >60 minutos nos meses de outono-inverso, se efetuada 3 a 4 x/semana em 15% da área corporal (às 10 h ou 15 h).²⁶

A preocupação crescente da população em relação à fotocarcinogénese e fotoenvelhecimento faz com que a utilização

de protetores solares durante os meses com menor índice de RUVB seja frequente, o que poderá contribuir para níveis insuficientes de vitamina D nesta população durante esses meses, juntamente com o pouco tempo de permanência ao ar livre nos meses mais frios.

A RUVB é um carcinogénio comprovado e a posição da *American Academy of Dermatology* vai no sentido de promover medidas de fotoproteção que incluam o uso de fotoprotetores de largo-espectro de SPF mínimo de 30. Não há um valor cientificamente determinado de RUVB que permita uma síntese máxima de vitamina D sem aumento de risco do cancro cutâneo, pelo que é desaconselhada a exposição solar não protegida com este fim.²⁸⁻³⁰

MEDIÇÃO E RASTREIO DE DÉFICE EM VITAMINA D

A 25(OH)D reflete o estado global do indivíduo mas tem uma variação inter e intra-individual importante, face a 1,25(OH)₂D que é estreitamente regulada e constante.³¹

A medição de vitamina D é difícil por esta apresentar fraco carácter lipofílico, alta afinidade para as proteínas, baixas concentrações séricas e duas formas estruturais similares (25(OH)D3 e 25(OH)D2). Existem 3 técnicas de medição: técnicas de imuno-análise automáticas, cromatografia líquida de alta performance e cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massa que constitui o *gold-standard*. As técnicas de imuno-análise automatizadas são as mais frequentemente utilizadas pela simplicidade, no entanto estudos mostram uma baixa sensibilidade e reprodutibilidade, o que pode pôr em causa o resultado de vários estudos realizados.^{7,32,33}

Não há evidência demonstrada de benefício em fazer rastreio de vitamina D de forma generalizada, sendo recomendado em grupos de risco para deficiência nos quais

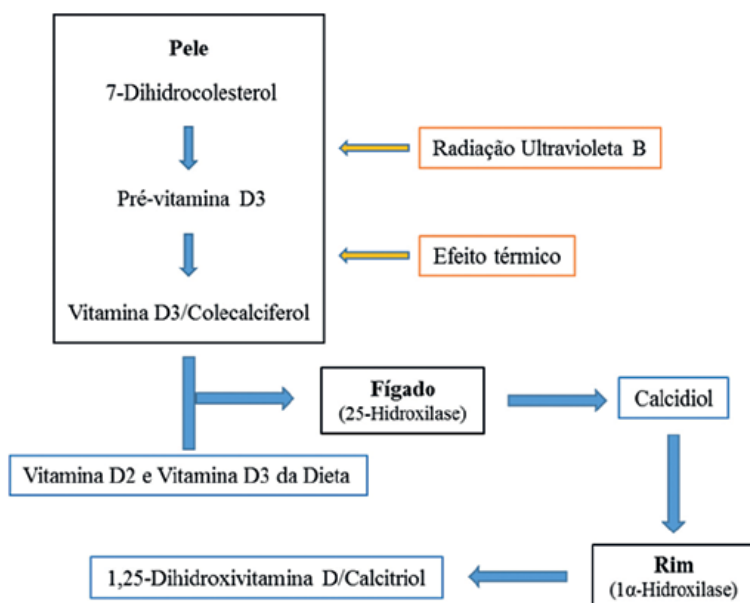


Figura 1 - Metabolismo da Vitamina D. Adaptado de Alves M, et al⁹.

uma resposta é exetável à otimização dos níveis de vitamina D.³⁴

Doentes em risco incluem doentes com insuficiência renal, insuficiência hepática, osteoporose, síndromes de má absorção, hiperparatiroidismo, pessoas institucionalizadas, idosos com risco acentuado de queda, grávidas, obesos, sob medicação promotora de osteoporose como os glucocorticoides, entre outros.

NÍVEIS ADEQUADOS DE VITAMINA D

Não existe consenso sobre os níveis séricos ideais de vitamina D. O *Institute of Medicine* (IOM) e a *Endocrine Society* representam diferentes visões da evidência atual. O IOM define deficiência em vitamina D como sendo uma concentração sérica de 25(OH)D <20ng/mL, e que níveis superiores a 20ng/mL cobrem as necessidades de 97,5% da população, protegendo-a do risco de osteoporose e osteomalácia. O IOM considera que níveis acima de 50ng/ml representam um risco de toxicidade. A *Endocrine Society* considera que níveis entre 20ng/mL e 30ng/mL correspondem a uma situação de insuficiência vitamínica e que são necessários níveis acima de 30ng/mL para assegurar uma saúde esquelética normal. A *Endocrine Society* apoia-se no facto de que a partir de valores inferiores a 30ng/mL de vitamina D sérica se verifica um aumento da PTH e que nesta concentração a absorção ativa de cálcio é otimizada.³⁴⁻³⁶

Atualmente não há argumento científico sólido de relação causa efeito entre insuficiência/deficiência em vitamina D e patologia humana, exceto para patologia esquelética e do metabolismo cálcio-fósforo.³⁶⁻³⁸ Diferentes estudos mostram associações estatisticamente significativas com diversa patologia, nomeadamente patologia cardiovascular como a hipertensão, mas que podem ser secundários a fatores de confundimento.³⁸ Exemplos de fatores de confundimento são a obesidade e o sedentarismo, sabendo-se que os obesos apresentam níveis de vitamina D mais baixos em parte explicados pela sua acumulação no tecido adiposo, e pelo sedentarismo teriam menor exposição solar.

As manifestações clínicas da deficiência em vitamina D dependem da severidade e duração da deficiência. Níveis de 25[OH]D entre 15-20 ng/mL são geralmente assintomáticos, e os níveis de calcémia, fosfatémia e fosfatase alcalina são tipicamente normais, não requerendo avaliação adicional. Deficiências graves ou prolongadas levam a hipocalcémia e secundariamente a hiperparatiroidismo secundário. O hiperparatiroidismo secundário vai provocar desmineralização óssea, que a longo prazo provoca osteomalácia nos adultos e raquitismo nas crianças. Os sintomas podem incluir: dor/hipersensibilidade óssea, fraqueza muscular, fraturas e dificuldade na marcha. Quando os níveis são <10ng/mL, deve avaliar-se: calcémia, fosfatémia, fosfatase alcalina, PTH, ionograma, ureia, creatinina e anticorpo antitransglutaminase tecidual.

A deficiência em vitamina D pode também provocar miopatia e estar associada a maior risco de queda. Um estudo aleatorizado realizado em idosos residentes em lar durante 5 meses mostrou o efeito benéfico da suplementação de

vitamina D em altas doses (800 U.I./dia de vitamina D3) face ao placebo com redução do risco de queda em 72%.³⁹ O benefício desta suplementação não é totalmente aceite e segundo a IOM a evidência da vitamina D na prevenção de quedas é inconsistente, enquanto a *International Osteoporosis Foundation* e *Agency for Healthcare Research and Quality for the US Preventive Services Task Force* considera a suplementação em vitamina D uma intervenção eficaz na prevenção de quedas em adultos mais velhos.^{40,41}

A associação entre deficiência em vitamina D e cancro tem sido outra das áreas de estudo. *In vitro* a vitamina D diminui a proliferação celular através da regulação génica, e estudos em animais mostram que deficiência do VDR predispõe a lesões pré-cancerígenas na mama e intestino. Os estudos observacionais mostram associação entre vitamina D baixa e quase todos os cancros, mas o cancro do cólon é o mais fortemente associado. Uma meta-análise de 9 estudos caso-controlo concluiu que por cada 4ng/mL a mais de concentração sérica de vitamina D o risco de desenvolver cancro colo-rectal era reduzido em 6%. Apesar destes resultados, a evidência atual é insuficiente para recomendar a suplementação de vitamina D em doses elevadas para prevenção ou tratamento do cancro.^{42,43}

Do ponto de vista cardiovascular, estudos observacionais mostram associação entre vitamina D baixa e risco de HTA e eventos CV, no entanto os estudos aleatorizados não mostraram benefício de suplementação, e não está provada relação causal.³⁸

O papel da vitamina D nas doenças do sistema imune permanece obscuro. Em estudos epidemiológicos baixos níveis de vitamina D estavam associados a risco de DM tipo 1, esclerose múltipla, e doença inflamatória intestinal, sem relação causal-evidente. Estudos *in vitro* mostram que a vitamina D possui um efeito imunomodulador importante. Promove a resposta imune inata, a sua ação biológica favorece a via Th2 que tem papel na resposta humoral, no processo anti-inflamatório e supressão imune, e inibe a diferenciação de células B em plasmócitos e a síntese de imunoglobulinas.^{38,44-46}

FISIOPATOLOGIA DA VITAMINA D NA PELE

O VDR expressa-se nos queratinócitos e melanócitos e o papel da vitamina D na pele tem sido alvo de estudo. Os estudos *in vitro* demonstraram que possui uma ação anti-proliferativa e promove a diferenciação celular. Os 2 mecanismos principais são via VDR, que regula a expressão génica ao estimular a síntese de inibidores do ciclo celular como as proteínas p21 e p27, e por efeito não genómico que leva ao influxo de cálcio nas células alvo, o que estimula a sua diferenciação.⁴⁷⁻⁵⁰

Os carcinomas espinocelulares e basocelulares apresentam em mais de 50% "assinatura UV", e *in vitro* a aplicação tópica de vitamina D parece acelerar a clearance dos dímeros de ciclobutano resultantes de lesão do DNA pela radiação UV.⁵¹ Estudos *in vitro* e *in vivo* em modelos de carcinogénese cutânea em ratos têm mostrado que a vitamina D, por diversos mecanismos, teria um efeito supressor nas vias fisiopatológicas dos CEC e CBC.^{52,53}

Artigo de Revisão

Tabela 3 - Doses diárias de vitamina D recomendadas.

GRUPO DE INDIVÍDUOS	Dose diária mínima recomendada pela IOM (UI)	Dose diária recomendada pela Endocrine Society para manter níveis >30ng/mL em indivíduos em risco (UI)
<1 ano	400	400-1000
1 – 18	600	600-1000
>18 – <70	600	1500-2000
>70	800	1500-2000
Gravidez e mulheres a amamentar	600	1500-2000

Adaptado de Tang JY, et al⁸

No melanoma, o efeito antiproliferativo e pró-diferenciação da vitamina D foi demonstrado *in vitro*. Apresenta também um efeito inibidor sobre a migração, invasão e metastização dos melanomas em ratos após administração sistémica.⁵⁴⁻⁵⁶ No ser humano não há consenso sobre a recomendação de suplementação e níveis ótimos de vitamina D nos doentes com melanoma ou em risco de o desenvolver, no entanto uma revisão sugere manter níveis de 28-40ng/mL em doentes com melanoma, pelos efeitos moduladores da proliferação celular demonstrados *in vitro*.⁵⁷

Nas dermatoses fotossensíveis, a evicção solar restritiva é um fator de risco para hipovitaminose D. A deficiência de vitamina D em doentes com lúpus eritematoso sistémico é altamente prevalente, resultado de: evicção solar, fotoproteção, insuficiência renal e uso prolongado de medicação que altera o seu metabolismo. Alguns estudos sugerem que níveis baixos de vitamina D funcionariam como “trigger” em doentes geneticamente suscetíveis, e que os níveis de vitamina D se correlacionam inversamente com a atividade da doença.⁵⁸⁻⁶⁰ Nestes doentes a suplementação de vitamina D deveria ser mais elevada, e com concentrações séricas alvo acima de 30ng/mL, apesar de atualmente não se preconizarem recomendações específicas.^{61,62}

Na psoríase a utilização tópica de calcipotriol é eficaz nas formas moderadas de psoríase, e a associação com dermatocorticóides é tratamento de 1ª linha quando há menos de 10% de superfície corporal atingida.⁶³ A vitamina D oral deveria ser considerada, pela sua ação sinérgica com as terapêuticas orais convencionais.⁶⁴

Na dermatite atópica os dados são contraditórios. Verifica-se uma relação inversa entre severidade da dermatose e os níveis séricos de vitamina D que teria um efeito benéfico na manutenção da barreira epidérmica.⁶⁵ Por outro lado, alguns autores defendem que o aumento da vitamina D estaria associada a recrudescimento de doenças alérgicas, e um estudo demonstrou que a suplementação em vitamina D durante a infância estaria relacionada a um risco 8 vezes superior de desenvolver dermatite atópica aos 6 anos.⁶⁶

Na morfeia e líquen escleroso a toma oral de vitamina D mostrou-se benéfica em vários casos, e foram reportados casos de tratamento eficaz com a aplicação tópica de calcipotriol.⁶⁷

SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA D

Estão disponíveis múltiplas preparações de vitamina D e seus metabolitos. A vitamina D deve ser preferida face aos seus metabolitos por ser mais barata. Numa meta-análise o colecalciferol (Vit D3) mostrou-se mais eficiente que o ergocalciferol (Vit D2) no aumento da concentração sérica de vitamina D, com uma diferença média de 6ng/mL.⁶⁸

As doses recomendadas diárias de vitamina D em Unidades Internacionais (UI), assumindo uma exposição solar mínima estão expressas na Tabela 3. Por norma, 100 UI de vitamina D diária podem aumentar a concentração sérica em 1ng/mL em 2 a 3 meses.^{69,70} Estima-se que 50% das mulheres com mais de 70 anos consuma menos de 137 UI/dia de vitamina D.

CONCLUSÃO

Por ora não existe consenso sobre os níveis ideais de vitamina D de forma a otimizar os seus eventuais efeitos benéficos a nível extra-esquelético. Vários estudos epidemiológicos indicam associação entre concentrações séricas deficientes/insuficientes de vitamina D e risco aumentado de cancro, infeções, doenças autoimunes, doenças cardiovasculares, no entanto carece de demonstração a relação causa efeito e o benefício da suplementação nestas patologias. O desenho dos estudos, a forma de medição e a discordância verificada nos indivíduos de raça negra e obesos entre os níveis de calcidiol mais baixos e densidade óssea superior colocam dúvidas acerca das conclusões que os estudos vão apresentando. No entanto, nos indivíduos em risco de hipovitaminose a suplementação é segura, barata e com benefício demonstrado na prevenção de fraturas e quedas.

O comportamento da população face à exposição solar e o uso de fotoprotetores em particular também tem sido área de discussão. A síntese cutânea de vitamina D é um processo biológico muito eficaz que necessita apenas de alguns minutos de exposição solar de áreas reduzidas da pele para atingir níveis equivalentes aos conseguidos com a suplementação oral recomendada. Os fotoprotetores reduzem substancialmente a síntese cutânea de vitamina D, no entanto nos meses de maior calor, tipicamente com índices de RUVB mais elevados, o uso de protetor solar não impede a síntese de níveis adequados de vitamina D. Em

Tabela 4 - Tratamento e estratégias de prevenção segundo a Endocrine Society.

IDADE/COMORBILIDADE	RECOMENDAÇÕES
0-1 ano	2000 UI/dia de Vit D2 ou Vit D3 ou 50 000 UI/semanal por 6 semanas para atingir 25(OH)D >30ng/mL, seguido de dose de manutenção de 400-1000 UI/dia
1-18 anos	2000 UI/dia de Vit D2 ou Vit D3 ou 50 000 UI/semanal por pelo menos 6 semanas para atingir 25(OH)D >30ng/mL, seguido de dose de manutenção de 600-1000 UI/dia
> 18 anos	50 000 UI/semana de Vit D2 ou Vit D3 ou 6000 UI/dia por 8 semanas para atingir 25(OH)D >30ng/mL, seguido de dose de manutenção de 1500-2000 UI/dia
Obesidade, síndrome de má absorção, ou medicação que interfira no metabolismo da vitamina D	Dose pelo menos 2-3x maior para manutenção; pelo menos 6000 – 10 000 UI/dia para atingir 25(OH)D >30ng/mL seguido de 3000 – 6000 UI/dia
Produção extrarrenal de 1,25(OH) ₂ D	Tratamento para manter 25(OH)D entre 20-30ng/mL, com monitorização de 25(OH)D e calcémia para evitar hipercalcémia e hipercalcúria que habitualmente ocorre com 25(OH)D >30ng/mL
Hiperparatiroidismo primário	Tratar quando necessário, monitorizar calcémia.

condições reais de utilização o fotoprotetor não é aplicado em toda a área foto-exposta, não é aplicado com a frequência necessária para manter os níveis de fotoproteção e não é aplicado na quantidade que confere o FPS referido, o que é mais relevante se forem usados fotoprotetores de FPS < 30.

A preocupação crescente da população em relação à fotocarcinogénese e fotoenvelhecimento faz com que a utilização de protetores solares durante todo o ano seja uma realidade que pode contribuir de forma significativa para prevalências elevadas de insuficiência em vitamina D nos meses de Inverno. Não há consenso nem normas em relação a esta matéria, mas em doentes com patologia oncológica cutânea, dermatoses fotossensíveis ou fototipo I/II será adequado manter a fotoproteção e realizar suplementação oral de Vitamina D de acordo com as necessidades. Nos meses de Inverno, os raios solares estão mais oblíquos pelo que têm de atravessar uma maior espessura de atmosfera. Ao contrário da RUVB que é em grande parte absorvida pela atmosfera, a quantidade de radiação ultravioleta A que atinge o solo terrestre não é tão afetada por esta variável. Uma vez que a radiação ultravioleta A tem um papel crucial no fotoenvelhecimento cutâneo é útil o uso de fotoprotetores com este fim nos meses de Inverno, ficando ao critério do dermatologista e do doente.

A RUVB é um carcinogénico comprovado e a posição da American Academy of Dermatology vai no sentido de promover medidas de fotoproteção que incluam o uso de fotoprotetores de largo-espectro de SPF mínimo de 30. Não há um valor cientificamente determinado de RUVB que permita uma síntese máxima de vitamina D sem aumento de risco do cancro cutâneo, pelo que é desaconselhada a exposição solar não protegida com este fim, estando disponíveis formas seguras e fáceis de obter vitamina D.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse. **Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare. **Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship.

REFERÊNCIAS

- de Paula FJ, Rosen CJ. Vitamin D safety and requirements. Arch Biochem Biophys. 2012;523:64-72.
- Mistretta VI, Delanaye P, Chapelle JP, Souberbielle JC, Cavalier E. Vitamin D2 or vitamin D3? Rev Med Interne. 2008;29:815-20.
- Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN. Vitamin D fortification in the United States and Canada: current status and data needs. Am J Clin Nutr. 2004;80(6 Suppl):1710s-6s.
- Holick MF. Vitamin D: evolutionary, physiological and health perspectives. Curr Drug Targets. 2011;12:4-18.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007;357:266-81.
- Kannan S, Lim HW. Photoprotection and vitamin D: a review. Photodermatol Photoimmunol Photomed. 2014;30:137-45.
- Leccia MT. Skin, sun exposure and vitamin D: facts and controversies. Ann Dermatol Venereol. 2013;140:176-82.
- Tang JY, Fu T, Lau C, Oh DH, Bikle DD, Asgari MM. Vitamin D in cutaneous carcinogenesis: part I. J Am Acad Dermatol. 2012;67:803.e1-12, quiz 15-6.
- Alves M, Bastos M, Leitão F, Marques G, Ribeiro G, Carriho F. Revisão: Vitamina D—importância da avaliação laboratorial. Rev Port Endocrinol Diabetes Metab.

Artigo de Revisão

- 2013;8:32–9.
10. Holick MF. The vitamin D epidemic and its health consequences. *J Nutr.* 2005;135:2739s-48s.
 11. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr.* 2008;88:491s-9s.
 12. Imel EA, Econs MJ. Fibroblast growth factor 23: roles in health and disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:2565-75.
 13. Kumar R. The metabolism and mechanism of action of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Kidney Int.* 1986;30:793-803.
 14. Norman AW. Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. *Endocrinology.* 2006;147:5542-8.
 15. Holick MF, MacLaughlin JA, Doppelt SH. Regulation of cutaneous previtamin D₃ photosynthesis in man: skin pigment is not an essential regulator. *Science.* 1981;211:590-3.
 16. Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesize vitamin D₃. *Lancet.* 1982;1:74-6.
 17. Bogh MK, Schmedes AV, Philipsen PA, Thieden E, Wulf HC. Vitamin D production after UVB exposure depends on baseline vitamin D and total cholesterol but not on skin pigmentation. *J Invest Dermatol.* 2010;130:546-53.
 18. Meier DE, Luckey MM, Wallenstein S, Clemens TL, Orwoll ES, Waslien CI. Calcium, vitamin D, and parathyroid hormone status in young white and black women: association with racial differences in bone mass. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72:703-10.
 19. Hey H, Stokholm KH, Lund B, Sorensen OH. Vitamin D deficiency in obese patients and changes in circulating vitamin D metabolites following jejunoileal bypass. *Int J Obes.* 1982;6:473-9.
 20. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin JA, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D₃ synthesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987;64:1165-8.
 21. Faurischou A, Beyer DM, Schmedes A, Bogh MK, Philipsen PA, Wulf HC. The relation between sunscreen layer thickness and vitamin D production after ultraviolet B exposure: a randomized clinical trial. *Br J Dermatol.* 2012;167:391-5.
 22. Marks R, Foley PA, Jolley D, Knight KR, Harrison J, Thompson SC. The effect of regular sunscreen use on vitamin D levels in an Australian population. Results of a randomized controlled trial. *Arch Dermatol.* 1995;131:415-21.
 23. Norval M, Wulf HC. Does chronic sunscreen use reduce vitamin D production to insufficient levels? *Br J Dermatol.* 2009;161:732-6.
 24. Linos E, Keiser E, Kanzler M, Sainani KL, Lee W, Vittinoghoff E, et al. Sun protective behaviors and vitamin D levels in the US population: NHANES 2003-2006. *Cancer Causes Control.* 2012;23:133-40.
 25. Adams JS, Clemens TL, Parrish JA, Holick MF. Vitamin-D synthesis and metabolism after ultraviolet irradiation of normal and vitamin-D-deficient subjects. *N Engl J Med.* 1982;306:722-5.
 26. Samanek AJ, Croager EJ, Gies P, Milne E, Prince R, McMichael AJ, et al. Estimates of beneficial and harmful sun exposure times during the year for major Australian population centres. *Med J Aust.* 2006;184:338-41.
 27. Engelsen O. The relationship between ultraviolet radiation exposure and vitamin D status. *Nutrients.* 2010;2:482-95.
 28. AAD. Position statement on vitamin D. Washington: American Academy of Dermatology; 2009.
 29. Coldiron BM. American Academy of Dermatology Statement on sun exposure, vitamin D levels and mortality. Washington: American Academy of Dermatology; 2014.
 30. Reddy KK, Gilchrist BA. Iatrogenic effects of photoprotection recommendations on skin cancer development, vitamin D levels, and general health. *Clin Dermatol.* 2011;29:644-51.
 31. Binkley N, Ramamurthy R, Krueger D. Low vitamin D status: definition, prevalence, consequences, and correction. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010;39:287-301.
 32. 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.
 33. Binkley N, Krueger D, Lensmeyer G. 25-hydroxyvitamin D measurement, 2009: a review for clinicians. *J Clin Densitom.* 2009;12:417-27.
 34. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, 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.
 35. Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA.* 2005;294:2336-41.
 36. 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.
 37. Institute of Medicine Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference I. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington: National Academies Press; 1997.
 38. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc.* 2011;86:50-60.
 39. Broe KE, Chen TC, Weinberg J, Bischoff-Ferrari HA, Holick MF, Kiel DP. A higher dose of vitamin d reduces the risk of falls in nursing home residents: a randomized, multiple-dose study. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55:234-9.

40. 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.
41. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2009;169:551-61.
42. Yin L, Grandi N, Raum E, Haug U, Arndt V, Brenner H. Meta-analysis: longitudinal studies of serum vitamin D and colorectal cancer risk. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;30:113-25.
43. Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Ferrari P, van Duijnhoven FJ, Norat T, Pischon T, et al. Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study. *BMJ*. 2010;340:b5500.
44. van Etten E, Stoffels K, Gysemans C, Mathieu C, Overbergh L. Regulation of vitamin D homeostasis: implications for the immune system. *Nutr Rev*. 2008;66(10 Suppl 2):S125-34.
45. Mathieu C, van Etten E, Decallonne B, Guilietti A, Gysemans C, Bouillon R, et al. Vitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D3 as modulators in the immune system. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004;89-90:449-52.
46. Cantorna MT, Mahon BD. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Biol Med*. 2004;229:1136-42.
47. Bikle DD, Gee E, Pillai S. Regulation of keratinocyte growth, differentiation, and vitamin D metabolism by analogs of 1,25-dihydroxyvitamin D. *J Invest Dermatol*. 1993;101:713-8.
48. Hosomi J, Hosoi J, Abe E, Suda T, Kuroki T. Regulation of terminal differentiation of cultured mouse epidermal cells by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3. *Endocrinology*. 1983;113:1950-7.
49. Popadic S, Ramic Z, Medenica L, Mostarica Stojkovic M, Trajkovic V, Popadic D. Antiproliferative effect of vitamin A and D analogues on adult human keratinocytes in vitro. *Skin Pharmacol Physiol*. 2008;21:227-34.
50. Seifert M, Rech M, Meineke V, Tilgen W, Reichrath J. Differential biological effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on melanoma cell lines in vitro. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004;89-90:375-9.
51. Reichrath J, Nurnberg B. Cutaneous vitamin D synthesis versus skin cancer development: The Janus faces of solar UV-radiation. *Dermatoendocrinol*. 2009;1:253-61.
52. De Haes P, Garmyn M, Verstuyf A, De Clercq P, Vandewalle M, Degreef H, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and analogues protect primary human keratinocytes against UVB-induced DNA damage. *J Photochem Photobiol B*. 2005;78:141-8.
53. Wong G, Gupta R, Dixon KM, Deo SS, Choong SM, Halliday GM, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D and three low-calcemic analogs decrease UV-induced DNA damage via the rapid response pathway. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004;89-90:567-70.
54. Orlow I, Roy P, Reiner AS, Yoo S, Patel H, Paine S, et al. Vitamin D receptor polymorphisms in patients with cutaneous melanoma. *Int J Cancer*. 2012;130:405-18.
55. Yudoh K, Matsuno H, Kimura T. 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits in vitro invasiveness through the extracellular matrix and in vivo pulmonary metastasis of B16 mouse melanoma. *J Lab Clin Med*. 1999;133:120-8.
56. Evans SR, Houghton AM, Schumaker L, Brenner RV, Buras RR, Davoodi F, et al. Vitamin D receptor and growth inhibition by 1,25-dihydroxyvitamin D3 in human malignant melanoma cell lines. *J Surg Res*. 1996;61:127-33.
57. Field S, Newton-Bishop JA. Melanoma and vitamin D. *Mol Oncol*. 2011;5:197-214.
58. Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, Shaftman SR, Hollis BW, Gilkeson GS. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 2006;5:114-7.
59. Gatenby P, Lucas R, Swaminathan A. Vitamin D deficiency and risk for rheumatic diseases: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25:184-91.
60. Pelajo CF, Lopez-Benitez JM, Miller LC. Vitamin D and autoimmune rheumatologic disorders. *Autoimmun Rev*. 2010;9:507-10.
61. Renne J, Werfel T, Wittmann M. High frequency of vitamin D deficiency among patients with cutaneous lupus erythematosus [corrected]. *Br J Dermatol*. 2008;159:485-6.
62. Mok CC. Vitamin D and systemic lupus erythematosus: an update. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013;9:453-63.
63. Devaux S, Castela A, Archier E, Gallini A, Joly P, Misery L, et al. Topical vitamin D analogues alone or in association with topical steroids for psoriasis: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012;26 Suppl 3:52-60.
64. Kamangar F, Koo J, Heller M, Lee E, Bhutani T. Oral vitamin D, still a viable treatment option for psoriasis. *J Dermatolog Treat*. 2013;24:261-7.
65. Mutgi K, Koo J. Update on the role of systemic vitamin D in atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol*. 2013;30:303-7.
66. Back O, Blomquist HK, Hernell O, Stenberg B. Does vitamin D intake during infancy promote the development of atopic allergy? *Acta Derm Venereol*. 2009;89:28-32.
67. Ronger S, Viillard AM, Meunier-Mure F, Chouvet B, Balme B, Thomas L. Oral calcitriol: a new therapeutic agent in cutaneous lichen sclerosis. *J Drugs Dermatol*. 2003;2:23-8.
68. Heaney RP, Recker RR, Grote J, Horst RL, Armas LA. Vitamin D(3) is more potent than vitamin D(2) in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:E447-52.
69. Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:204-10.
70. Vieth R, Chan PC, MacFarlane GD. Efficacy and safety of vitamin D3 intake exceeding the lowest observed adverse effect level. *Am J Clin Nutr*. 2001;73:288-94.