

Análise dos aspectos Bioquímicos da Hipovitaminose D e sua Repercussão Clínica.

Analysis of the Biochemical aspects of Hypovitaminose D and its Clinical Repercussion.

João de Azevedo¹, Paola de Araujo Sardenberg Alves¹

¹ Acadêmicos da Faculdade de Medicina de Campos, 28035-581, Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil. Fundação Benedito Pereira Nunes CPF/CNPJ: 28035582

Avenida Dr. Alberto Torres 217 Centro Campos dos Goytacazes Rj- 28035582

João de Azevedo tel: (22) 999840099; joaodeazevedo1@gmail.com

Paola de Araujo Sardenberg, tel: (22) 998367255, email: paola.berg@hotmail.com

RESUMO

A hipovitaminose D constitui uma importante doença carencial e possui uma gama de repercussões clínicas de grande importância e prevalência na prática médica. A deficiência de biodisponibilidade de vitamina D é a grande responsável pelas diversas manifestações clínicas dessa doença. Esta revisão bibliográfica procura elucidar os aspectos bioquímicos da formação da vitamina D e analisar suas principais repercussões no metabolismo e homeostase corporal.

Palavras-chave: hipovitaminose, vitamina D.

ABSTRACT

Hypovitaminosis D is an important deficiency disease and has a range of clinical repercussions of great importance and prevalence in medical practice. The deficiency of vitamin D bioavailability is largely responsible for the various clinical manifestations of this disease. This literature review seeks to elucidate the biochemical aspects of vitamin D formation and to analyze its main repercussions on body metabolism and homeostasis.

Key words: hypovitaminosis, vitamin D.

INTRODUÇÃO

As vitaminas D são vitaminas lipossolúveis e são um grupo de esteroides que apresentam funções similares às dos hormônios. A molécula ativa, 1,25-diidroxicolecalciferol ligada a proteínas intracelulares (formando um complexo), interage com o DNA no núcleo de células alvo, ativando ou reprimindo de forma específica a transcrição gênica. A ação mais importante e predominante da vitamina D é a manutenção dos níveis do cálcio e do fósforo séricos num padrão de homeostase, a fim de manter uma variedade de funções metabólicas, e regulação do metabolismo ósseo.

Devido a esse importante papel da vitamina D, se torna de grande relevância a elucidação de sua estrutura, função, repercussões clínicas e tratamento de sua carência e baixa biodisponibilidade no organismo, o que caracteriza a patologia denominada hipovitaminose D.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Vitamina D

Estrutura

A vitamina D ocorre sob duas formas o ergocalciferol ou vitamina D₂ (Figura 1), sintetizada na epiderme pela ação da radiação ultravioleta da luz solar (UVB 290-315 nm) sobre o esteróide vegetal ergosterol e o colecalciferol ou vitamina D₃ (Figura 2), a partir do colesterol. As formas D₂ e D₃ diferem apenas pela presença de uma ligação dupla adicional e um grupo metil incorporados à longa cadeia lateral da forma biológica denominada D₂ (Figuras 1 e 2).¹⁻⁴

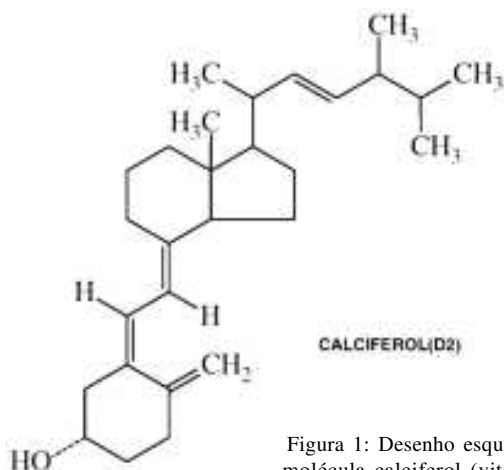


Figura 1: Desenho esquemático da molécula calciferol (vitamina D₂)

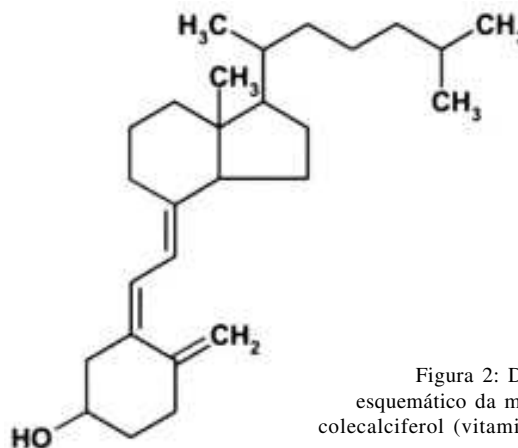


Figura 2: Desenho esquemático da molécula colecalciferol (vitamina D₃)

Suas formas biologicamente ativas são: 1,25-hidróxiergocalciferol [1,25-(OH)₂D₂] e 1,25-hidróxicolecalciferol [1,25-(OH)₂D₃] ou calcitriol. Essas duas formas são produzidas na epiderme (camada de Malpighi) através de reação de fotólise, na qual os raios ultravioleta B promovem a ruptura do núcleo B dos esteróides precursores. Essas duas vitaminas (D₂ e D₃) ao se formarem ainda são inativas, daí a necessidade de ativá-las no fígado e no rim mediante a adição de grupos hidroxila, o que resulta na forma hormonal ativa predominante, ou seja, o 1,25-diidroxicolecalciferol ou calcitriol.¹⁻⁴

Função

Uma das maiores funções fisiológicas da vitamina D é manter os níveis do cálcio e do fósforo séricos num padrão de homeostase, a fim de manter uma variedade de funções metabólicas, regulação da transcrição e do metabolismo ósseo. O 1,25(OH)₂D interage com o VDR no intestino delgado, aumentando a eficiência da absorção de cálcio de 10-15% para 30-40%, e absorção intestinal de fósforo em aproximadamente 60-80%. Esta interação também verifica-se nos osteoblastos participando do processo de maturação dos mesmos.⁵

Diversos tecidos e células do corpo, incluindo cérebro, coração, estômago, pâncreas, pele, mama, gônadas, células T, os linfócitos B e monócitos possuem receptor de vitamina D.⁶ Os cerca de 2000 genes que são relacionados direta ou indiretamente ao 1,25(OH)₂D têm uma ampla gama de ações biológicas comprovadas, incluindo a inibição da proliferação celular e indução de diferenciação

terminal, inibição da angiogênese, estimulação da produção de insulina, indução da apoptose, inibição da produção de renina, e estímulo à produção de macrófagos catelicidina.^{5,6}

Hipovitaminose D

Conceito

Apesar de a 1,25(OH)₂D ser o metabólito ativo, a avaliação da reserva de vitamina D de um indivíduo é realizada pela dosagem sérica da 25(OH)D (9). As principais razões para o não uso do calcitriol nessa avaliação são sua meia-vida curta (4 a 6 horas, enquanto a 25(OH)D tem meia-vida de 2 a 3 semanas) e pelo fato de, em situações de deficiência de vitamina D, esse metabólito poder estar em níveis normais. Portanto a dosagem da 1,25(OH)₂D fica reservada à investigação de situações em que se suspeita de resistência à vitamina D, como no raquitismo dependente e no resistente à vitamina D. Os valores de 25(OH)D podem ser expressos em nmol/L ou ng/mL (1 ng/mL corresponde a 2,496 nmol/L). A faixa de normalidade da 25(OH)D ainda é conflitante na literatura, porém considera-se que o nível esperado de 25(OH)D seria aquele necessário para manter o PTH em níveis adequados (pelo PTH ser estimulado pela hipocalcemia causada pelos baixos níveis de calcitriol) e não permitir o aparecimento de distúrbios clínicos e metabólicos relacionados à hipovitaminose D.^{7,8} Atualmente, a maioria dos autores adota a seguinte classificação: concentrações séricas abaixo de 20 ng/mL (50 nmol/L) são classificadas como deficiência, entre 20 e 29 ng/mL (50 e 74 nmol/L) como insuficiência e entre 30 e 100 ng/mL (75 e 250 nmol/L) como suficiência. Portanto, concentrações séricas de 25(OH)D abaixo de 30 ng/mL (75 nmol/L) são consideradas hipovitaminose D.⁷

Fisiopatogenia

Os mecanismos responsáveis pela deficiência de vitamina D podem ser divididos em: 1- deficiência de nutrição e ingestão de Vitamina D, 2- fatores que inibem a síntese de vitamina D cutânea e 3- fatores que diminuem a biodisponibilidade de vitamina D. A partir dessa divisão, podemos definir os principais fatores de risco para a hipovitaminose D: 1-consumo insuficiente da vitamina D na dieta, 2-pouca exposição

à irradiação UVB (uso excessivo de roupas, locais com pouca insolação e pouca penetração da luz UVB na atmosfera, uso de bloqueadores solares), capacidade reduzida de síntese de vitamina D pela pele (envelhecimento, raça amarela), 3-menor biodisponibilidade da vitamina D (obesidade), alteração do metabolismo da 25(OH)D e da 1,25(OH)₂D (fibrose cística, doenças gastrointestinais, hematológicas, renais, insuficiência cardíaca e imobilização, hepatopatias crônicas, acidose sistêmica e uso de anticonvulsivantes).^{7,9}

Repercussão clínica

Baixos níveis de 1,25-(OH)₂D₃ produzem anormalidades na mineralização dos osteóides recémformados, devido a baixa disponibilidade de cálcio e fósforo, além de redução da função dos osteoblastos, o que resulta no raquitismo (crianças) ou na osteomalácia (adultos).¹⁰ Há que se enfatizar que o hormônio 1,25-diidroxicolecalciferol [1,25-(OH)₂D₃] é a forma biologicamente ativa, reguladora do metabolismo do cálcio.^{25,26} Um dos distúrbios mais frequentes devido às anormalidades no metabolismo da vitamina D é a hipocalcemia que surge devido à deficiência ou resistência a esta vitamina, ou ainda, a determinados distúrbios hereditários. Além destas, outras causas relevantes estão relacionadas a pouca exposição solar, ingestão inadequada ou má absorção intestinal.^{1,2,11}

A deficiência de vitamina D pode exacerbar a perda óssea na osteoporose e deve ser considerada na sua avaliação, pois a instalação de hipovitaminose D tem sido relatada com grande frequência, haja vista que os medicamentos mais utilizados na atualidade para o tratamento da osteoporose pós-menopausa são justamente as seguintes drogas: os estrogênios, os bisfosfonatos, a calcitonina e no grupo de medicações “coadjuvantes”, incluem-se a suplementação nutricional de cálcio e uso da Vitamina D. Outros importantes distúrbios podem resultar da deficiência ou insuficiência da vitamina D sobre a função neuromuscular, assim como os distúrbios no eixo cálcio/PTH/vitamina D, frequentemente associados às doenças hepáticas crônicas.¹¹

Tratamento

De maneira geral, quando a 25(OH)D está

muito abaixo do desejado (abaixo de 20 ng/mL), o esquema de ataque é necessário para repor os estoques corporais. O esquema mais utilizado atualmente é de 50.000 UI/semana (ou 7.000 UI/dia) de vitamina D por 6 a 8 semanas. Caso a meta de 25(OH)D não tenha sido atingida, um novo ciclo pode ser proposto. Como pode existir uma variação individual na resposta ao tratamento, a reavaliação dos valores plasmáticos após cada ciclo mostra-se ideal, especialmente nos casos de deficiências mais graves, até que a meta seja alcançada. Após esse período, a dose de manutenção deve ser instituída e varia de acordo com a faixa etária e com as condições concomitantes. Para adultos, doses de manutenção variam entre 400 e 2.000 UI, a depender da exposição solar e da coloração da pele. Para idosos, as doses recomendadas variam de 1.000 a 2.000 UI/dia ou 7.000 a 14.000 UI/semana. Indivíduos obesos, portadores de má-absorção ou em uso de anticonvulsivantes podem necessitar de doses duas a três vezes maiores.^{7,12}

MÉTODOS

Foi realizado um levantamento bibliográfico utilizando “bioquímica da vitamina D” e “hipovitaminose D” como termos livres. Foram

localizados alguns artigos e com alguns livros, foram utilizados como fonte para este estudo.

CONCLUSÃO

A vitamina D é uma vitamina lipossolúvel de grande importância clínica, principalmente no que se refere ao metabolismo e a homeostase de dois importantes íons, o cálcio e o fósforo. Esses íons estão diretamente ligados ao mecanismo de turnover ósseo e a deficiência do controle dessa homeostase possui grandes repercussões clínicas como o raquitismo, a osteomalácia e a acentuação do processo de osteoporose.

A hipovitaminose D é a entidade responsável pela quebra da homeostase desses íons e consequentemente dos processos a eles relacionados, logo, é a principal responsável pelas manifestações clínicas encontradas nos pacientes.

Devido a todos esses conceitos, mostra-se de fundamental importância a manutenção dos níveis plasmáticos das formas ativas da vitamina D, assim como a reposição das mesmas frente a um diagnóstico de hipovitaminose D, afim de diminuir os impactos causados por essa entidade e evitar uma progressão de suas consequências.

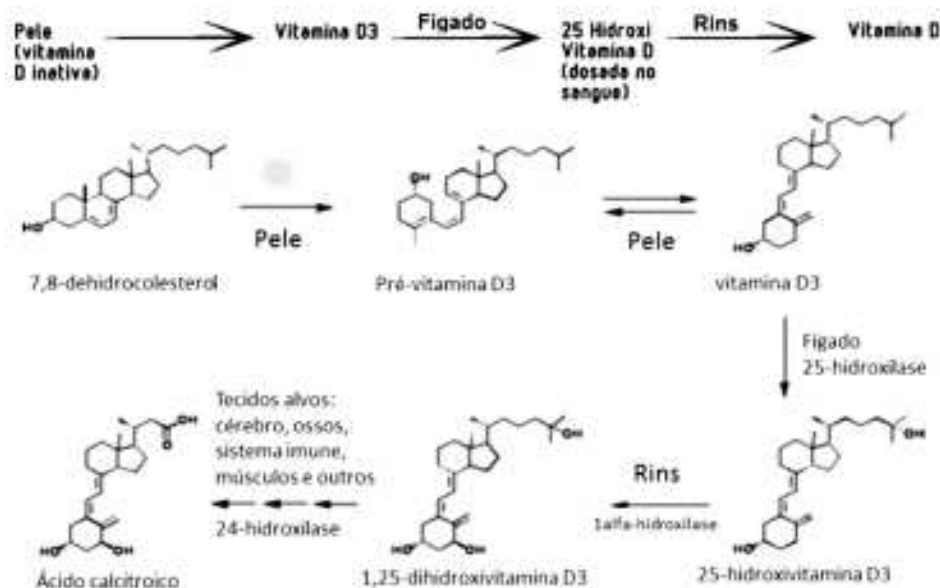


Figura 3: Rota metabólica da ativação das vitaminas D2 e D3

REFERÊNCIAS

- 1- Baynes J, Dominiczak MH. Bioquímica médica. São Paulo: Manole, 2000. 566p.
- 2- Voet D, Voet JG, Pratt CW. Fundamentos de bioquímica. Porto Alegre: Artmed, 2000. 931p.
- 3- Moreira RO, Duarte MPC, Farias MLF. Distúrbios do eixo cálcio-PTH-vitamina D nas doenças hepáticas crônicas. Arq Bras Endocrinol Metab 2004; 48(4):443-50.
4. Champe PC, Harvey RA, Ferrier DR. Bioquímica ilustrada. Porto Alegre: Artmed, 2006. 533p.
- 5- Hossein-nezhad A, Holick MF. Optimize dietary intake of vitamin D: an epigenetic perspective. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2012;15(6):567-579.
- 6-Holick MF, Siris ES, Binkley N, Beard MK, Khan A, Katzer JT, Petruschke RA, Chen E, de Papp AE: Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:3215-3224
- 7-Maeda Sergio Setsuo, Borba Victoria Z. C., Camargo Marília Brasilio Rodrigues, Silva Dalisbor Marcelo Weber, Borges João Lindolfo Cunha, Bandeira Francisco et al . Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. Arq Bras Endocrinol Metab [Internet]. 2014 July [cited 2016 Feb 21] ; 58(5): 411-433. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302014000500411&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/0004-2730000003388>.
- 8-Hagenau T, Vest R, Gissel TN, Poulsen CS, Erlandsen M, Mosekilde L, et al. Global vitamin D levels in relation to age, gender, skin pigmentation and latitude: an ecologic meta-regression analysis. Osteoporos Int. 2009;20:133-9-Norman AW, Nemere I, Zhou LX, Bishop JE, Lowe KE, Maiyar AC, et al. 1,25(OH)2-vitamin D3, a steroid hormone that produces biologic effects via both genomic and nongenomic pathways. J Steroid Biochem Mol Biol. 1992 Mar;41(3-8):231-40.
- 10-Bandeira F, Freese E. Inter-relação biologia óssea e biologia vascular. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. [Acesso em 2016 Fev 4].Disponível em: <http://www.endocrino.org.br/conteudo/artigos_exibe.php?idNot=42/>.
- 11-BARRAL, D., BARROS, A. C., & de ARAÚJO, R. P. C. (2008). Vitamin D: A Molecular Approach. Brazilian Research in Pediatric Dentistry and Integrated Clinic, 7(3), 309-315.
- 12-Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al.; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(7):1911-30.

