

MARLEY GUSTAVO CAVALCANTE GONÇALVES

BRENO HENRIQUE ACCIOLY PEREIRA MAIA
FELIPE MATHEUS VITORINO DE MATTOS SILVA
RODOLFO RODRIGUES DE CARVALHO

Vitamina D

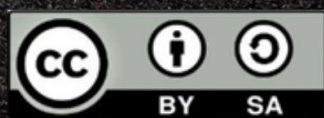
UMA ABORDAGEM SISTÊMICA
PARA A PRÁTICA MÉDICA



EDITORA EDIFIKA

Este livro tem como objetivo fornecer uma abordagem sistêmica sobre a Vitamina D na prática médica. É indicado para médicos e estudantes de medicina, que desejam entender mais sobre a relevância da Vitamina D nos mais diversos sistemas. Faz uma análise sistêmica dos aspectos bioquímicos, fisiológicos, fontes, biodisponibilidade, deficiência e excesso. Utilizou-se uma perspectiva ampla e integrativa sobre o impacto do Hormônio D nos mais diversos sistemas.

Este livro contribui, portanto, com a mudança de mindset do entendimento da vitamina D como um micronutriente exclusivamente de importância para o osso, para a compreensão do Hormônio D como um regulador de mais de 200 genes com importância para a completa homeostase do organismo. É preciso entender que manter níveis séricos otimizados de vitamina D não é importante apenas para a prevenção de fraturas ósseas, mas também para a prevenção de outras doenças, promoção de saúde, bem-estar, qualidade de vida e performance.



MARLEY GUSTAVO CAVALCANTE GONÇALVES

**BRENO HENRIQUE ACCIOLY PEREIRA MAIA
FELIPE MATHEUS VITORINO DE MATTOS SILVA
RODOLFO RODRIGUES DE CARVALHO**

Vitamina D

UMA ABORDAGEM SISTÊMICA
PARA A PRÁTICA MÉDICA



EDITORA EDIFIKA

© COPYRIGHT 2026 BY MARLEY. BRENO. FELIPE. RODOLFO.

(Todos os direitos reservados aos autores).

Edição: José Edson Cavalcante da Silva.

Diagramação: José E. C. Silva.

Capa: Marley Gustavo Cavalcante Gonçalves.

Revisão Textual: Débora Ariadne Lins Cabral de Melo Gonçalves.



Esta obra é licenciada
sob uma Licença Creative
Commons Attribution-
ShareAlike4.0 Brasil.

COMITÊ EDITORIAL

Me. Maria Fabiana Brito - SEMED - Recife.
Dr^a. Elizabete Amorim de Almeida Melo - UFAL.
Dr. Jenivaldo Lisboa de Araújo – SEDUC/AL.
Dr. Elias Rocha Gonçalves – SEDUC/RJ.
Me. Luis Carlos Soares da Silva – UNEAL.

FICHA CATALOGRÁFICA

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

G635v

CONÇALVES, Marley Gustavo Cavalcante. MAIA, Breno Henrique Accioly Pereira. SILVA, Felipe Matheus Vitorino de Mattos. CARVALHO, Rodolfo Rodrigues de. VITAMINA D: Uma abordagem sistêmica para a prática médica – 1ª Edição / *Marley Gustavo Cavalcante Gonçalves. Breno Henrique Accioly Pereira Maia. Felipe Matheus Vitorino de Mattos Carvalho. Rodolfo Rodrigues de Carvalho.* – Arapiraca / Alagoas: Editora Edfika, 2026.

82 p. In 14,8 x 21 cm (15 x 21 cm).

ISBN: **978-65-85231-84-8** (LIVRO DIGITAL).



1. Vitamina D 2. Sistêmica 3. Médica 4. Saúde 5. Práticas I. Título II. Autor III. Coautores.

CDD

613.286

<https://cutteronline.com.br/registro/1f16d997-4196-6392-a17b-fa163e25d663>

Índices para catálogo sistemático:

613.286 – Vitaminas / Medicina.

Onde quer que a arte da medicina seja amada, haverá também amor pela humanidade.

Hipócrates

SUMÁRIO

Prefácio	09
Capítulo 1: A Importância da Vitamina D na Medicina Contemporânea	11
Capítulo 2: Fontes, Biodisponibilidade e Necessidades Diárias	19
Capítulo 3: Bioquímica e Fisiologia	27
Capítulo 4: Deficiência de Vitamina D	41
Capítulo 5: Hipervitaminose D	57
Conclusão	71
Referências Bibliográficas	75
Sobre o Autor	79
Coautores	81

PREFÁCIO

A vitamina D é, sem dúvida, uma das moléculas mais dinâmicas da medicina contemporânea. Longe de ser um mero nutriente voltado exclusivamente para a integridade do esqueleto, ela atua como o precursor de um potente hormônio esteroide sistêmico, essencial para a modulação imunológica, regulação cardiovascular e homeostase metabólica celular. Sua deficiência ou seu excesso não repercutem apenas no tecido ósseo, mas desencadeiam um espectro de desordens multissistêmicas que desafiam a prática clínica diária.

Apesar da abundância de estudos e do amplo debate atual, o manejo da vitamina D permanece envolto em controvérsias e contradições. Em minha prática clínica, observo um cenário dual e igualmente preocupante: de um lado, uma pandemia silenciosa de hipovitaminose D subdiagnosticada e negligenciada, sobretudo em suas manifestações não esqueléticas; de outro, o crescimento alarmante de quadros iatrogênicos de hipervitaminose D, impulsionados pelo uso indiscriminado de megadoses e protocolos sem respaldo científico.

Muitos profissionais ainda flutuam entre o desconhecimento dos limiares funcionais de suficiência e o risco iminente de induzir toxicidade em seus pacientes.

Este livro surge da necessidade urgente de unir a complexidade fisiológica à realidade da prática médica. Ele disseca desde as vias de síntese, biodisponibilidade e ação genômica desse hormônio até os extremos de suas manifestações clínicas e tratamento da hipovitaminose D. Entre outros aspectos fundamentais, a obra dedica especial atenção à fisiopatologia e ao manejo da intoxicação, oferecendo um guia para transitar entre a correção eficaz do déficit e a prevenção rigorosa do excesso.

Meu objetivo é fornecer ao estudante de medicina e ao médico assistente uma ferramenta prática para uma abordagem sistêmica da vitamina D. Espero que esta obra sirva de bússola para refinar o discernimento clínico, permitindo diagnósticos precisos e intervenções terapêuticas seguras que promovam a real homeostase e a qualidade de vida do paciente.

Boa leitura.

Marley Gustavo Cavalcante Gonçalves
Médico Clínico e Patologista Clínico

CAPÍTULO 1

A Importância da Vitamina D na Medicina Contemporânea

A evolução do conhecimento médico acerca da vitamina D reflete uma transição conceitual emblemática da medicina.

Historicamente catalogada como um micronutriente essencial exclusivamente para a prevenção de deformidades ósseas extremas, como o raquitismo em crianças e a osteomalácia em adultos, além da osteoporose, a vitamina D teve sua identidade bioquímica e fisiológica profundamente ressignificada pelas investigações das últimas décadas.

Hoje, a ciência médica a reconhece como um potente hormônio multissistêmico, cujas ações genômicas e não genômicas transcendem amplamente a clássica regulação da homeostase do cálcio e do fósforo.

O interesse renovado por este composto na prática clínica moderna decorre de uma confluência de fatores epidemiológicos, laboratoriais e demográficos de grande impacto socioeconômico.

Paradoxalmente, em uma era marcada por avanços tecnológicos sem precedentes, melhor acesso à informação e

políticas globais de fortificação alimentar, a hipovitaminose D consolidou-se como uma das condições clínicas mais prevalentes do século XXI, atingindo proporções silenciosamente pandêmicas. Estima-se que mais de um bilhão de pessoas em todo o mundo apresentem níveis séricos insuficientes ou francamente deficientes de 25-hidroxivitamina D. Este cenário impõe uma carga substancial aos sistemas de saúde pública, uma vez que a deficiência crônica se correlaciona com o declínio progressivo da densidade mineral óssea, fragilidade muscular, sarcopenia e um aumento expressivo na incidência de quedas e fraturas em populações vulneráveis, notadamente na crescente população idosa mundial, além dos múltiplos efeitos sistêmicos causados pela hipovitaminose D.

No contexto brasileiro, a epidemiologia da vitamina D apresenta nuances complexas e desafiadoras para o profissional de saúde. Apesar da vasta extensão territorial do país e de sua localização geográfica predominantemente tropical — o que, teoricamente, garantiria uma incidência de radiação ultravioleta B satisfatória durante todas as estações do ano —, estudos nacionais transversais continuam a registrar taxas alarmantes de insuficiência vitamínica em diversos grupos populacionais. Esse paradoxo tropical desmistifica a antiga premissa de que a mera exposição incidental à luz solar seria o suficiente para manter a suficiência hormonal em países de clima quente.

Fatores ligados à urbanização moderna e às mudanças no estilo de vida das grandes cidades atuam como barreiras físicas e comportamentais altamente eficazes contra a síntese cutânea endógena. O padrão de trabalho predominantemente desenvolvido em ambientes fechados e o uso sistemático de protetores solares para a prevenção do câncer de pele reduzem drasticamente a quantidade de radiação UVB que efetivamente atinge a epiderme da população urbana.

Adicionalmente, características biológicas individuais, como o envelhecimento fisiológico da pele — que reduz a concentração do precursor 7-deidrocolesterol — e o avanço da prevalência da obesidade, onde o tecido adiposo excessivo passa a sequestrar e estocar o hormônio lipofílico, diminuindo sua disponibilidade sistêmica, tornam a avaliação laboratorial e o manejo individualizado ferramentas indispensáveis na rotina do médico assistente.

Esta prevalência oculta e disseminada tem impulsionado a comunidade científica internacional a investigar vigorosamente o impacto da vitamina D em desfechos clínicos que vão muito além do esqueleto. A grande virada de paradigma na literatura médica ocorreu com a progressiva descoberta de que o Receptor de Vitamina D e a enzima 1-alfa-hidroxilase — responsável pela conversão final da forma circulante na forma biologicamente ativa, o calcitriol — estão amplamente distribuídos em quase todos os tecidos e sistemas do organismo humano.

Longe de limitar-se aos enterócitos e nas células do osso, o receptor hormonal expressa-se ativamente em células do sistema imunológico, no endotélio vascular, nos miócitos, nos cardiomiócitos, nas células beta pancreáticas e em diversas estruturas fundamentais do sistema nervoso central. Essa ampla distribuição tecidual sustenta a existência de um intrincado sistema de sinalização parácrino e autócrino local, cujas funções biológicas e repercussões clínicas começam a ser progressivamente desvendadas pela medicina baseada em evidências.

No vasto e promissor campo da imunomodulação, a vitamina D tem se destacado como um elemento regulador crucial na interface entre a imunidade inata e a adaptativa. Ela atua na primeira linha de defesa biológica ao estimular a síntese de peptídeos antimicrobianos endógenos de amplo espectro, como a catelicidina e a defensina, que desempenham um papel protetor relevante contra patógenos respiratórios e infecções bacterianas. Simultaneamente, o calcitriol exerce uma ação supressora e refinada sobre as respostas imunes hiperativas da imunidade adaptativa. Ele modula a diferenciação de linfócitos T auxiliares, atenuando as linhagens de perfil inflamatório e favorecendo a expansão das células T reguladoras. Essa modulação resulta na redução da secreção de citocinas pró-inflamatórias, estabelecendo uma correlação fisiopatológica estreita entre os estados de deficiência crônica e o aumento do risco de desenvolvimento, ou exacerbação, de doenças autoimunes complexas, como a esclerose múltipla, o lúpus

eritematoso sistêmico, a artrite reumatoide e as doenças inflamatórias intestinais.

Além do seu envolvimento com o sistema imune, a relevância cardiovascular e metabólica da vitamina D tem sido amplamente documentada na literatura médica atual. A presença de seus receptores no sistema cardiovascular correlaciona-se com a regulação direta do sistema renina-angiotensina-aldosterona. A hipovitaminose D crônica atua como um gatilho sutil para a regulação positiva da expressão da renina, o que favorece o aumento da resistência vascular periférica, o remodelamento cardíaco e o desenvolvimento ou agravamento de quadros de hipertensão arterial sistêmica.

No âmbito metabólico, o hormônio otimiza a sensibilidade periférica à insulina no tecido muscular e adiposo, demonstrando uma associação epidemiológica inversa entre as concentrações de vitamina D e a incidência de síndrome metabólica e diabetes mellitus tipo 2.

No campo da oncologia experimental, o calcitriol regula vias de sinalização intracelular que controlam o ciclo celular, promovendo a diferenciação, inibindo a angiogênese tumoral e induzindo a apoptose em linhagens de células neoplásicas, o que acendeu um intenso debate sobre o seu impacto prognóstico e preventivo em tumores sólidos de alta incidência, como os de cólon, mama e próstata.

No entanto, a transição desses impressionantes achados de pesquisa básica e epidemiológica para a aplicabilidade clínica

prática, à beira do leito, impõe desafios éticos e de discernimento científico complexos ao médico contemporâneo. A proliferação de estudos observacionais que associam a deficiência de vitamina D a múltiplas patologias crônicas gerou, por vezes, um ambiente de entusiasmo terapêutico desmedido que superestima os benefícios reais de sua reposição em larga escala.

Grandes ensaios clínicos randomizados, desenhados para avaliar desfechos clínicos primários não esqueléticos, têm demonstrado resultados frequentemente heterogêneos. Isso sugere que os níveis de vitamina D podem funcionar, em muitos cenários, mais como um robusto marcador biológico de saúde geral e estilo de vida ativo e menos como uma panaceia terapêutica isolada para todas as enfermidades crônicas da modernidade.

O médico deve, portanto, exercer uma análise refinada, aprendendo a discernir associações estatísticas puras de nexos de causalidade biológica real.

Essa dualidade científica criou um cenário de profunda incerteza quanto aos reais limiares laboratoriais de suficiência, dividindo as diretrizes de importantes sociedades médicas internacionais sobre quais valores devem ser considerados ideais para a população geral hígida e para os grupos de risco elevado, como gestantes, lactantes, pacientes renais crônicos e portadores de osteopatias metabólica etc.

Como reflexo direto dessa controvérsia e da cobertura midiática por vezes sensacionalista, a prática médica contemporânea assiste a um fenômeno preocupante de superdosagem laboratorial e toxicidade clínica. Este panorama é impulsionado tanto por demandas de rastreamento populacional desprovidas de indicação técnica robusta, quanto pelo uso inadvertido de formulações de venda livre, pelo próprio paciente ou por indicação de profissional de saúde, que muitas vezes desconhece a toxicidade potencial do composto.

Diante do surgimento cada vez mais frequente e documentado de quadros iatrogênicos de hipervitaminose D, acompanhados de suas graves consequências sistêmicas, como a hipercalcemia refratária, a nefrolitíase recorrente e a perda progressiva da função renal por nefrocalcinose, torna-se imperativo que o clínico médico retorne aos fundamentos da fisiopatologia e da bioquímica.

O equilíbrio exato entre diagnosticar oportunamente uma deficiência oculta e prevenir com rigor a instalação de uma intoxicação sistêmica grave representa, atualmente, o maior desafio prático e o principal marcador de excelência médica na abordagem deste hormônio.

CAPÍTULO 2

Fontes, Biodisponibilidade e Necessidades Diárias

A obtenção de vitamina D pelo organismo humano pode ocorrer por duas vias principais: a endógena, por meio da conversão cutânea do 7-deidrocolesterol (7-DHC) em resposta à radiação ultravioleta B (UVB); e a exógena, proveniente da ingestão de alimentos ou de suplementos.

Estima-se que a biossíntese cutânea seja responsável por 90 a 95% da vitamina D presente no organismo humano, enquanto a dieta contribui com os 5 a 10% restantes, por meio do ergocalciferol (vitamina D2), de origem vegetal e fúngica, e do colecalciferol (vitamina D3), de origem animal.

A eficiência da síntese cutânea, no entanto, é influenciada por uma complexa interação de fatores. Entre eles, destacam-se a atividade da enzima 7-deidrocolesterol redutase, o teor de melanina na pele, a espessura da epiderme e derme, a latitude (que determina a intensidade da radiação solar), o tempo de exposição e a área corporal exposta.

Adicionalmente, condições ambientais e urbanas, como a nebulosidade, a poluição atmosférica e o adensamento de edifícios, podem atenuar a radiação UVB eficaz, reduzindo o potencial de síntese cutânea.

A produção de vitamina D também sofre variações sazonais significativas conforme a latitude. Em regiões tropicais, a síntese é possível durante todo o ano, enquanto em latitudes médias, torna-se inviável nos meses de inverno, dependendo da mobilização dos estoques corporais.

Apesar da aparente disponibilidade de luz solar em países como o Brasil, a hipovitaminose D é altamente prevalente.

Esse paradoxo reforça a necessidade de monitoramento, contrariando a falsa impressão de que a deficiência não é um problema em países tropicais. Paralelamente, a adoção de hábitos alimentares não saudáveis pela sociedade contemporânea constitui um fator de risco relevante para a hipovitaminose D. As fontes dietéticas incluem alimentos de origem animal ricos em vitamina D3 (como óleos de peixe) e alimentos fortificados, como leite, margarinas, iogurtes, cereais e sucos, que podem conter tanto D2 quanto D3.

A distribuição percentual entre as fontes cutânea e dietética varia amplamente entre indivíduos e regiões, mas a inadequação da ingestão alimentar é um problema de saúde global, afetando principalmente grupos de risco como pessoas com pele escura, desnutridos, obesos, idosos e portadores de síndromes de má absorção. Deve-se salientar que é extremamente difícil obter níveis adequados da vitamina D apenas pela ingestão alimentar, visto que 90 a 95% da vitamina D é obtida através da síntese cutânea endógena.

Classicamente reconhecida por seu papel essencial na homeostase do cálcio e do fósforo, e na manutenção da saúde óssea, a vitamina D tem seu espectro de ação ampliado por evidências científicas recentes. Ela está envolvida em processos celulares vitais como diferenciação e proliferação celular, secreção hormonal (por exemplo, insulina) e modulação do sistema imune, estando relacionada à patogênese de diversas doenças crônicas não transmissíveis e autoimunes.

Por conseguinte, a deficiência de vitamina D pode levar a complicações como hipocalcemia, hipofosfatemia, osteomalácia, osteoporose, redução do crescimento (quando afeta sobretudo pacientes na faixa etária pediátrica). A prevalência da hipovitaminose D está aumentando globalmente.

Diante desse cenário, torna-se fundamental fornecer orientações médicas consistentes para a obtenção adequada de vitamina D.

Para indivíduos com contraindicações à exposição solar ou que pertencem a grupos de risco, a suplementação e a ingestão de alimentos fortificados devem ser consideradas, embora ainda faltem estratégias de fortificação com alcance global. Assim, uma abordagem multidisciplinar que integre fatores ambientais, dietéticos e, em alguns casos, suplementação, é crucial para o manejo adequado dos níveis séricos de vitamina D na população.

FONTES ENDÓGENAS

A produção endógena de vitamina D distingue-se da maioria das outras vitaminas por não depender de um processo enzimático, mas sim de um mecanismo fotoquímico de duas etapas que converte o 7-deidrocolesterol (7-DHC) em colecalciferol, a vitamina D₃.

A primeira etapa deste processo ocorre quando a radiação ultravioleta B (UVB) atinge a pele e é absorvida pelo 7-DHC. Esta energia promove a quebra do anel B da molécula de 7-DHC, resultando na formação de um intermediário instável, o pré-colecalciferol. Na segunda etapa este intermediário sofre uma isomerização espontânea, dependente apenas do calor corporal (um fenômeno termossensível não catalítico), para se transformar em colecalciferol D na pele.

Uma vez formado, o colecalciferol é liberado através da membrana plasmática dos queratinócitos e entra na circulação sistêmica, onde é transportado ligado à proteína ligadora de vitamina D (DBP, do inglês Vitamin D-Binding Protein).

A eficiência dessa biossíntese é regulada por uma série de fatores intrínsecos ao indivíduo. A melanina, pigmento opaco produzido pelos melanócitos, atua como um filtro solar natural. Ela absorve a radiação ultravioleta, competindo com o 7-DHC pela absorção dos fótons de UVB.

Portanto, há uma relação inversa entre a quantidade de melanina e a produção de vitamina D₃. Indivíduos com maior

concentração de melanina (pele mais escura) necessitam de um tempo de exposição à luz UVB maior para gerar a mesma quantidade de vitamina D3 que um indivíduo de pele clara.

Além da pigmentação, a disponibilidade do próprio precursor, o 7-DHC, é um fator limitante. A concentração de 7-DHC na pele sofre um declínio significativo com o avançar da idade, tornando os idosos um grupo particularmente vulnerável à deficiência. Para se atingir níveis séricos adequados de vitamina D, estima-se que seja necessária uma exposição solar média de 10 a 15 minutos por dia, em horários de emissão eficaz de RUVB. No entanto, este é um parâmetro generalista, pois diversos outros fatores influenciam os níveis séricos finais, incluindo: a hora do dia, a estação do ano, a latitude, a altitude, o tipo de vestimenta, o uso de protetor solar, a pigmentação da pele, a idade e o estado nutricional do indivíduo.

É crucial notar que o organismo possui um mecanismo intrínseco de regulação para prevenir a toxicidade por vitamina D de origem endógena. Diferentemente da ingestão excessiva por suplementos, a exposição prolongada à radiação UVB não leva à superprodução de vitamina D3. Isso ocorre porque tanto o pré-colecalciferol quanto o próprio colecalciferol, quando em excesso na pele, podem ser fotoconvertidos em produtos inertes, como a lumisterol e o tacalcitol, garantindo assim um mecanismo de segurança contra a intoxicação.

FONTES EXÓGENAS

Embora a síntese cutânea mediada pela exposição solar seja a principal fonte de vitamina D para a maioria dos seres humanos, o consumo dietético pode corresponder a proporções maiores do *status* de vitamina D em situações onde a exposição solar é insuficiente para alcançar as necessidades diárias.

Este cenário tem se tornado cada vez mais comum, particularmente entre residentes de centros urbanos, que frequentemente estão expostos a níveis subótimos de radiação solar devido a fatores como estilo de vida *indoor*, poluição e adensamento urbano.

Estima-se que, de modo geral, mas não em todos os casos pelos motivos supracitados, apenas 5 a 10% da vitamina D é oriunda da dieta. Os alimentos que contêm concentrações naturais significativas de vitamina D3 são, portanto, importantes fontes nutricionais. Destacam-se o óleo de fígado de bacalhau e os peixes gordurosos de águas profundas, como salmão selvagem, arenque, cavala, atum e bagre. Outras fontes incluem o fígado, a gema de ovo e alimentos fortificados (como sucos cítricos, cereais, manteiga e leite).

É importante notar que, apesar de sua relevância, esses alimentos são muitas vezes escassos ou pouco presentes nas dietas diárias da população em geral. Registra-se, por exemplo, que o consumo de fígado, gema de ovo e manteiga é decrescente em alguns grupos devido ao receio relacionado ao seu teor de colesterol. Adicionalmente, a pouca variedade e a menor

quantidade de alimentos fontes de vitamina D na dieta podem interferir diretamente nas concentrações séricas.

Além das fontes naturais de origem animal, a vitamina D também pode ser obtida na forma de ergocalciferol (vitamina D2). Esta é encontrada em leveduras e plantas, sendo produzida comercialmente pela irradiação do ergosterol presente em cogumelos, como o Shiitake.

A ingestão de alimentos de origem marinha, ricos em vitamina D e ômega-3, deve ser particularmente incentivada. Sabe-se que a ingestão de leite, em conjunto com fontes naturais de vitamina D, aumenta sua absorção, um efeito possivelmente atribuído à presença de lactalbumina e da presença de gordura no leite, servindo como um “veículo” para a solubilização da vitamina D.

Diante desse contexto, e considerando que a hipovitaminose D é um fator de risco relevante para condições como osteoporose e fraturas, torna-se fundamental promover ações de orientação nutricional. Essas ações são especialmente importantes para a população idosa, visando o consumo mais frequente de alimentos que minimizem a chance de deficiência, atuando como uma estratégia complementar essencial para a prevenção de doenças ósseas e manutenção da saúde global.

NECESSIDADES DIÁRIAS

Há muitas divergências entre as necessidades diárias no que concerne aos valores adotados pelas diversas sociedades

médicas. O “Posicionamento atual sobre vitamina D na prática clínica: Posicionamento da Associação Brasileira de Nutrologia (Abran)” adota os valores a seguir:

RECOMENDAÇÕES DE NECESSIDADES DIÁRIAS DE VITAMINA D PARA A POPULAÇÃO CONFORME A FAIXA ETÁRIA

GRUPO ETÁRIO	US RDA	ENDOCRINE SOCIETY Necessidade diária	MÁXIMA DOSE TOLERÁVEL
RN (bebês) < 1 ano	400ui	400 - 1000 ui	2000 ui
Crianças (1-8 anos)	600 ui	600 - 1000 ui	4000 ui
Homens/mulheres (9-18 anos)	600 ui	600 - 1000 ui	4000 ui
Homens/mulheres (> 19-70 anos)	600 ui	1500 - 2000 ui	10.000 ui
Homens/mulheres (> 70 anos)	800 ui	1500 - 2000 ui	10.000 ui
Gestante / Lactante	600 ui	1500 - 2000 ui	10.000 ui

CAPÍTULO 3

Bioquímica e Fisiologia

ESTRUTURA MOLECULAR E SÍNTESE CUTÂNEA

Do ponto de vista bioquímico, a vitamina D pertence à classe dos secosteroides. Suas moléculas derivam do colesterol e apresentam uma ruptura característica no anel B da estrutura esteroidal clássica. Essa configuração confere propriedades únicas à substância, permitindo sua atuação como pró-hormônio.

A nomenclatura "vitamina D" originou-se no início do século XX. Na época, pesquisadores identificaram que um fator lipossolúvel presente no óleo de fígado de bacalhau prevenia o raquitismo infantil. Seguindo a ordem alfabética das vitaminas conhecidas, o fator recebeu a letra D. Décadas depois, o avanço científico evidenciou que a substância funciona como um hormônio esteroide (hormônio D) com ações pleiotrópicas.

A síntese cutânea de vitamina D3 (colecalfiferol) é a principal fonte humana desse hormônio, iniciando-se por uma reação fotoquímica na epiderme. Sob influência da radiação ultravioleta B (UVB), o precursor 7-deidrocolesterol absorve fótons e se transforma em pré-vitamina D3. Esse composto

instável passa por isomerização térmica espontânea para converter-se em vitamina D3 funcional.

A reação depende estritamente da energia do espectro UVB. Luz solar filtrada por vidros ou radiação UVA não ativam a via metabólica. A disponibilidade de UVB sofre variações conforme a latitude e sazonalidade. Em latitudes superiores a 40 graus durante o inverno, a inclinação dos raios solares aumenta a camada atmosférica a ser atravessada. Isso eleva a absorção do UVB pela camada de ozônio e reduz a síntese cutânea, independentemente do tempo de exposição ao sol.

Fatores individuais e comportamentais também modulam a fotobiossíntese. A melanina atua como filtro natural, competindo pelos fótons de UVB. Logo, indivíduos com fototipos de Fitzpatrick mais altos (pele escura) exigem maior tempo de exposição solar para atingir a mesma produção hormonal que peles claras. O uso rigoroso de protetores solares e vestimentas longas também barram a radiação. Cabe ao clínico equilibrar a fotoproteção essencial contra o câncer de pele com a necessidade biológica de síntese.

FONTES EXÓGENAS E ABSORÇÃO INTESTINAL

O aporte exógeno assume relevância em pacientes com baixa exposição solar ou distúrbios pigmentares. Na dieta, distinguem-se duas formas principais:

- Ergocalciferol (Vitamina D2): derivado de fontes vegetais e fungos expostos à radiação UV.

- Colecalciferol (Vitamina D3): encontrado em alimentos de origem animal, como peixes gordos de águas frias (salmão, cavala), gemas de ovos e óleo de fígado de bacalhau.

Essa distinção reflete escolhas de estilo de vida, como o veganismo, onde a preferência pela D2 é comum. O inquérito alimentar ajuda a identificar grupos de risco para hipovitaminose, embora a ingestão isolada raramente supra as demandas metabólicas sem o suporte da síntese endógena.

Por serem lipofílicas, essas vitaminas são absorvidas de forma passiva no intestino delgado. O processo depende de sais biliares e da formação de micelas para a solubilização e transporte para o interior dos enterócitos. Posteriormente, os compostos são incorporados aos quilomícrons e lançados na circulação linfática.

Essa mecânica justifica a recomendação de administrar suplementos junto a refeições com lipídios para otimizar a biodisponibilidade. O clínico deve manter atenção a pacientes com síndromes de má-absorção (doença celíaca, insuficiência pancreática ou pós-operatório de cirurgia bariátrica), nas quais esse transporte está comprometido.

Revisões sistemáticas e meta-análises demonstram a superioridade da D3 sobre a D2 na manutenção dos níveis séricos de 25(OH)D. Diferenças sutis na estrutura conferem à vitamina D3 maior afinidade pela Proteína de Ligação da Vitamina D (DBP) e meia-vida plasmática mais prolongada. Embora ambas sofram hidroxilação hepática, a D3 converte-se

de forma mais eficiente e sustentada, promovendo aumento robusto das reservas corporais a longo prazo. Portanto, na ausência de restrições éticas, a vitamina D3 é a escolha preferencial.

TRANSPORTE SISTÊMICO E FRAÇÕES CIRCULANTES

O transporte sistêmico da vitamina D e seus metabólitos é coordenado pela DBP, uma globulina sintetizada no fígado. Cerca de 85% a 90% do 25(OH)D circulante viaja firmemente ligado a essa proteína; uma fração menor liga-se à albumina e menos de 1% permanece na forma livre.

Diversas condições clínicas alteram a DBP, gerando interpretações equivocadas se apenas o 25(OH)D total for valorizado:

- Cirrose hepática ou desnutrição grave: diminuem a produção de DBP, resultando em níveis de vitamina D total artificialmente baixos, embora a fração livre possa estar preservada.
- Hiperestrogenismo (gravidez ou anticoncepcionais orais): estimulam a produção de DBP, elevando o 25(OH)D total sem necessariamente aumentar a atividade tecidual.
- Síndrome nefrótica: a perda urinária de DBP precipita uma deficiência real por espoliação do transportador.

HIDROXILAÇÃO HEPÁTICA E RENAL

A ativação exige duas hidroxilações sequenciais. O fígado é o palco da primeira etapa, coordenada por enzimas do complexo citocromo P450, com protagonismo da 25-hidroxilase (isoenzima CYP2R1). Situada nos microssomos dos hepatócitos, ela catalisa a adição de uma hidroxila na posição 25, convertendo o colecalciferol e o ergocalciferol em 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), ou calcifediol. Como a vitamina D nativa é inerte, essa etapa representa o marco zero da ativação, reforçando a importância da integridade hepática.

Diferente da etapa renal, a hidroxilação hepática carece de um controle por feedback negativo potente. A taxa de conversão pela CYP2R1 guarda relação quase linear com a disponibilidade de substrato; logo, os níveis de 25(OH)D flutuam proporcionalmente à oferta de sol e dieta.

Devido a essa proporcionalidade e à sua estabilidade (meia-vida de duas a três semanas), a 25(OH)D estabeleceu-se como o padrão-ouro para o diagnóstico do status nutricional. Ela reflete fielmente o reservatório corporal sem as oscilações agudas da forma ativa.

Em pacientes com hepatopatias crônicas (cirrose, hepatite B ou C e doença hepática gordurosa não alcoólica), a deficiência grave é comum. O dano reduz a capacidade intrínseca de hidroxilação pela CYP2R1 e a síntese de DBP. Nesses casos, a suplementação padrão pode falhar, exigindo doses elevadas ou o uso de metabólitos já hidroxilados.

A ativação definitiva ocorre nas células do túbulo contorcido proximal dos rins. A 25(OH)D transportada pela DBP é captada pelo complexo receptor megalina-cubilina. No interior celular, a enzima mitocondrial 1-alfa-hidroxilase (gene CYP27B1) adiciona uma segunda hidroxila à molécula, gerando a 1,25-di-hidroxivitamina D (1, 25(OH)₂D), ou calcitriol, a forma hormonal plena.

CONTROLE HOMEOSTÁTICO DA HIDROXILAÇÃO RENAL

A síntese renal é o ponto crítico de controle sistêmico, dependendo da integridade da massa renal e de sinalizações precisas. O principal maestro é o paratormônio (PTH), secretado pelas paratireoides em resposta à queda do cálcio sanguíneo. O PTH liga-se a receptores acoplados à proteína G no túbulo proximal, ativando a via do AMP cíclico e estimulando a transcrição da CYP27B1. Esse arco reflexo garante que a hipocalcemia eleve o PTH, estimulando a produção de calcitriol para otimizar a absorção intestinal de cálcio. Na doença renal crônica (DRC), a perda de parênquima ou a resistência ao PTH causam deficiência funcional de calcitriol e hiperparatireoidismo secundário.

A 1-alfa-hidroxilase também é ajustada por outros fatores. Níveis altos de fósforo e cálcio exercem feedback negativo direto e indireto sobre a CYP27B1 para evitar hiperfosfatemia e hipercalcemia. O Fator de Crescimento de Fibroblastos 23 (FGF-23), produzido por osteócitos e osteoblastos em resposta ao

aumento de fosfato e calcitriol, atua no túbulo proximal via complexo FGFR/Klotho. O FGF-23 exerce regulação negativa rigorosa para evitar calcificações ectópicas perigosas.

Bioquimicamente, o FGF-23 age em duas frentes: inibe a CYP27B1 (bloqueando a síntese de calcitriol) e estimula a 24-hidroxilase (CYP24A1), acelerando a degradação hormonal. Isso reduz o calcitriol circulante e a absorção intestinal de fósforo. Na DRC, o rim lesionado não excreta fosfato adequadamente, levando o osso a produzir quantidades massivas de FGF-23. Essa supressão precoce e iatrogênica do calcitriol contribui para o hiperparatireoidismo secundário e o distúrbio mineral e ósseo da DRC. O monitoramento evita suplementações que agravem a hiperfosfatemia.

MECANISMOS DE AÇÃO GENÔMICA

A ação biológica do calcitriol depende da modulação da expressão gênica mediada pelo Receptor de Vitamina D (VDR) nuclear. Ao se ligar ao hormônio, o VDR sofre mudança conformacional e interage com o Receptor de Retinoide X (RXR). O heterodímero VDR-RXR liga-se a sequências específicas do DNA conhecidas como Elementos de Resposta à Vitamina D (VDRE), funcionando como uma chave que inicia a transcrição gênica.

O complexo VDR-RXR recruta coativadores para sintetizar proteínas da homeostase mineral. No enterócito, estimula o canal de cálcio TRPV6 na membrana apical e a calbindina no citosol. O cálcio entra a favor do gradiente, é capturado pela

calbindina e transportado até a membrana basolateral, onde a bomba de ATPase (PMCA1) o lançam na circulação. Sem calcitriol, a absorção ativa falha, restando apenas uma difusão passiva limitada. A correção da hipovitaminose D é, portanto, o pilar no tratamento de doenças osteopênicas.

O calcitriol também regula a permeabilidade paracelular em segmentos distais (íleo e cólon), influenciando proteínas de junção estreita (claudinas). Isso facilita a passagem passiva de cálcio quando o aporte dietético é abundante. Essa dualidade explica por que pacientes com vitamina D limítrofe mantêm a calcemia se a ingestão for alta, mas descompensam sob restrição nutricional ou alta demanda.

Ademais, o VDR estimula a síntese de transportadores de sódio-fosfato (Npt2b) no intestino. A absorção de fósforo é indispensável para formar cristais de hidroxiapatita no osso. A falha nesse mecanismo causa raquitismo em crianças e osteomalácia em adultos. Mesmo com cálcio normal, a hipofosfatemia decorrente da má absorção impede a mineralização do osteoide, resultando em ossos frágeis e dolorosos.

HOMEOSTASE ÓSSEA E EIXO HORMONAL

O equilíbrio da calcemia depende de uma interação refinada entre PTH e calcitriol, atuando como um termostato metabólico. O calcitriol exerce feedback negativo sobre as paratireoides via VDR, inibindo a transcrição do gene do PTH e a proliferação celular glandular. Ele serve como um freio

biológico contra o excesso de PTH. Níveis adequados evitam que o corpo recorra a mecanismos catabólicos para manter a calcemia estável.

A deficiência de vitamina D rompe esse balanço, causando o hiperparatireoidismo secundário devido à desinibição da síntese de PTH. O aumento crônico do PTH tenta compensar a baixa absorção intestinal de cálcio à custa de sinalização exacerbada no tecido ósseo, marcando uma compensação patológica.

A vitamina D possui papel bifásico na biologia óssea. Nos osteoblastos, o calcitriol via VDR estimula a diferenciação e a expressão de proteínas como osteocalcina e fosfatase alcalina, preparando a mineralização. Existe também uma via auto/parácrina: os próprios osteoblastos possuem a maquinaria para converter 25(OH)D em calcitriol localmente, criando um microambiente propício para a calcificação.

Na reabsorção, a influência ocorre via sistema RANKL/Osteoprotegerina (OPG). O calcitriol estimula a expressão de RANKL na superfície dos osteoblastos. Ao se ligar ao receptor RANK nos precursores osteoclásticos, o RANKL promove a fusão e ativação celular. Simultaneamente, o hormônio modula a OPG, um receptor "isca" que neutraliza o RANKL para evitar a destruição excessiva. A vitamina D atua assegurando o turnover equilibrado.

Essa dualidade revela sua natureza adaptativa: ela prioriza a densidade óssea sob suficiência mineral, mas mobiliza cálcio

na hipocalcemia. Diante da deficiência, o PTH elevado e o RANKL intensificam a reabsorção para preservar funções vitais (condução nervosa e contratilidade miocárdica). O preço é a redução da densidade mineral e a fragilização microarquitetônica. Esse processo de "erosão silenciosa" predispõe a osteoporose e fraturas.

CATABOLISMO E INATIVAÇÃO ENZIMÁTICA

A prevenção da toxicidade mineral depende do sistema de inativação mediado pela 24-hidroxilase (gene CYP24A1), localizada na membrana mitocondrial interna. Ela atua sobre a 25(OH)D e a 1,25(OH)2D, adicionando uma hidroxila na posição 24. Essa modificação inicia uma cascata de oxidações que culmina no ácido calcitroico, um metabólito inativo e solúvel em água excretado pela bile. A via protege o sistema cardiovascular de hipercalcemias.

O sistema possui autorregulação intrínseca. Quando o calcitriol se eleva, ele se liga ao VDR e estimula diretamente a transcrição da CYP24A1, enquanto suprime a 1-alfa-hidroxilase renal. Esse termostato garante que o sinal hormonal determine seu próprio término, mantendo a homeostase.

Falhas nessa via são graves. Mutações de perda de função no gene CYP24A1 geram incapacidade de inativar o calcitriol, provocando hipercalcemia grave, hipercalcúria e nefrolitíase recorrente. Em pediatria, manifesta-se como hipercalcemia infantil idiopática; em adultos, causa cálculos renais de difícil controle. Por outro lado, a inibição funcional dessa via pode ser

explorada para prolongar a meia-vida do hormônio. Distúrbios de cálcio podem, portanto, decorrer de um freio bioquímico defeituoso.

ATIVAÇÃO EXTRA-RENAL

A ativação da vitamina D ocorre também em tecidos periféricos, como macrófagos, queratinócitos e células da próstata, que expressam a enzima 1-alfa-hidroxilase (CYP27B1). Esse modelo rompe o conceito endócrino clássico, introduzindo sinalizações autócrinas e parácrinas. O calcitriol gerado localmente não é lançado na circulação, mas atua imediatamente na própria célula ou em vizinhas, regulando processos em quase todos os sistemas.

A diferença crucial reside no controle enzimático. Enquanto no rim a CYP27B1 responde ao PTH, cálcio e FGF-23, nos tecidos extra-renais (como macrófagos) ela responde a estímulos imunológicos, como citocinas inflamatórias e receptores Toll-like. A ausência de feedback negativo pelo calcitriol ou cálcio permite produção local intensa contra desafios patogênicos. Assim, a concentração tecidual supera a plasmática, reforçando a dependência de reservas de 25(OH)D.

Essa síntese modula a imunidade inata e o ciclo celular. Nos macrófagos, estimula a transcrição de peptídeos antimicrobianos, como a catelicidina e a defensina Beta-4, essenciais contra o *Mycobacterium tuberculosis*. Na sinalização parácrina, regula o ciclo celular, promovendo diferenciação e inibindo a proliferação descontrolada, o que confere proteção

contra linhagens neoplásicas. Esse mecanismo elucidado por que a deficiência de vitamina D eleva a susceptibilidade a infecções respiratórias e piora desfechos em doenças crônicas não transmissíveis.

AVALIAÇÃO LABORATORIAL

A escolha do biomarcador define a precisão diagnóstica:

Biomarcador	Características Clínicas e Bioquímicas	Uso Recomendado
25(OH)D (Calcifediol)	Padrão-ouro. Meia-vida de 2 a 3 semanas, concentrações nanomolares estáveis. Não afetado por flutuações agudas da calcemia, reflete fontes cutâneas e dietéticas.	Rastreio de deficiência e monitoramento em osteopenia/osteoporose.
1,25(OH)2D (Calcitriol)	Armadilha bioquímica na rotina. Níveis normais ou altos mesmo sob deficiência grave devido ao estímulo do PTH. Concentrações picomolares (1.000 vezes menores) e meia-vida de poucas horas.	DRC terminal, distúrbios genéticos da 1-alfa-hidroxilase ou doenças granulomatosas.

A análise laboratorial exige cautela com interferências. A cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (LC-MS/MS) é o método de referência. Contudo, a maioria dos laboratórios adota imunoensaios automatizados devido ao custo e agilidade. Esses testes podem sofrer interferência de anticorpos heterófilos ou excesso de biotina, gerando resultados

falsos. Valores discrepantes em relação à clínica ou à suplementação justificam a suspeita de erro analítico, visto que a variação entre *kits* desafia a padronização.

FARMACOGENÔMICA DO VDR E

A heterogeneidade na resposta à suplementação é explicada por polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) no gene do VDR, como *FokI*, *BsmI* e *TaqI*, que alteram a abundância ou a função do receptor. O polimorfismo *FokI* modifica a estrutura proteica, gerando uma versão mais curta e frequentemente mais eficiente na transcrição gênica. Isso explica por que pacientes com níveis basais idênticos de 25(OH)D exibem desfechos de densidade mineral distintos sob o mesmo protocolo.

Essa diversidade fundamenta a "resistência à vitamina D" ou sensibilidade reduzida, onde o polimorfismo prejudica a afinidade pelo calcitriol ou a estabilidade do complexo VDR-RXR. Portadores de variantes desfavoráveis apresentam embotamento na absorção intestinal de cálcio e na expressão do PTH, demandando alvos séricos de 25(OH)D mais elevados. O clínico deve atentar-se ao paciente "não respondedor", cujos marcadores de reabsorção permanecem alterados apesar da correção laboratorial, sugerindo falha de sinalização intracelular e exigindo ajustes de dose.

O futuro aponta para a medicina de precisão, onde o perfil farmacogenômico orientará a prescrição, antecipando riscos de perda óssea acelerada ou necessidade de suporte mineral

precoces. Enquanto o mapeamento genético não se torna acessível na atenção primária, o domínio desses conceitos bioquímicos serve como ferramenta para a individualização do cuidado e manutenção de níveis séricos sustentados.

CAPÍTULO 4

Deficiência de Vitamina D

○ status corporal de vitamina D é avaliado universalmente por meio da mensuração sérica da 25-hidroxivitamina D (25(OH)D), devido à sua meia-vida longa (cerca de duas a três semanas) e à sua estabilidade circulante. A forma ativa, a 1,25-di-hidroxivitamina D (1,25(OH)D), apresenta uma duração de apenas 4 horas e sofre forte influência da ação do paratormônio (PTH) e dos níveis de cálcio, não sendo recomendada para o diagnóstico de deficiência na prática de rotina.

Embora existam debates sutis entre diferentes sociedades médicas internacionais, o “Posicionamento atual sobre vitamina D na prática clínica: Posicionamento da Associação Brasileira de Nutrologia (Abran)” adota as seguintes faixas de referência:

Deficiência Severa: Níveis séricos de 25(OH)D abaixo de 12 ng/mL. Nesta faixa extrema, os mecanismos de compensação homeostática estão esgotados, deflagrando danos estruturais severos na matriz osteoide.

Deficiência: Níveis séricos de 25(OH) abaixo de 20 ng/mL. Este patamar indica que a oferta do hormônio é insuficiente para atender às demandas metabólicas basais do organismo.

Insuficiência: Níveis séricos entre 21 ng/mL e 29\ng/mL. Caracteriza-se como uma zona subclínica, onde o organismo já demonstra sinais de hiperparatireoidismo secundário discreto e elevação de marcadores de reabsorção óssea.

Suficiência: Níveis séricos entre 30 ng/mL e 60ng/mL. Representa o intervalo fisiológico ideal para a garantia das funções endócrinas esqueléticas e extraesqueléticas na população de risco.

Valores Desejáveis: Níveis séricos acima de 40 ng/mL para atletas, desportistas e indivíduos que buscam máxima performance neuromuscular e prevenção de fraturas.

Risco de Toxicidade: Níveis séricos acima de 100 ng/mL.

Para populações saudáveis de até 60 anos, valores acima de 20 ng/mL são considerados clinicamente aceitáveis para garantir a integridade esquelética basal. No entanto, para grupos de risco — como idosos, gestantes, lactantes, pacientes com doenças autoimunes, osteoporose ou síndromes de má absorção, a meta terapêutica recomendada situa-se estritamente na faixa de 30 ng/mL a 60 ng/mL

A prevalência dessa insuficiência no Brasil assume contornos alarmantes, variando de 20% a 90% dependendo das coortes e populações estudadas.

A variabilidade metodológica dos ensaios laboratoriais impõe desafios adicionais à interpretação clínica. O método de cromatografia líquida de alta performance acoplada à espectrometria de massa em tandem (LC-MS) permanece isolado como o padrão-ouro de pureza analítica, minimizando as interferências de outros metabólitos.

No entanto, os ensaios competitivos baseados em anticorpos ou proteínas ligadoras, devido à sua ampla acessibilidade econômica, ainda dominam o mercado diagnóstico, trazendo consigo uma margem de variação que exige do médico uma leitura perspicaz dos resultados.

FATORES ETIOLÓGICOS E POPULAÇÃO DE RISCO

A gênese da deficiência decorre de uma quebra na eficiência das duas vias de obtenção: a síntese cutânea endógena e a absorção gastrointestinal exógena. As fontes alimentares são extremamente escassas, respondendo por meros 5% a 10% da necessidade mínima diária de um adulto saudável.

Depender unicamente da ingestão de ergocalciferol (vitamina D2, de origem vegetal ou fúngica) ou colecalciferol (vitamina D3, de origem animal) condena o organismo à insuficiência crônica.

Os principais fatores de risco subdividem-se em categorias biológicas, comportamentais e patológicas:

Envelhecimento Cutâneo: Com o avançar da idade, há uma redução progressiva na concentração de 7-deidrocolesterol na

epiderme. Um indivíduo idoso exposto à mesma quantidade de radiação UVB que um jovem produz menos pré-vitamina D, limitando severamente a via de produção endógena.

Pigmentação da Pele: A melanina atua como um protetor solar natural, competindo diretamente com o 7-DHC pelos fótons de radiação UVB. Consequentemente, indivíduos de pele escura necessitam de tempos de exposição solar significativamente maiores para alcançar a mesma taxa de síntese biológica que indivíduos de pele clara.

Fatores Geográficos e Sócio-Urbanos: Populações que residem em latitudes elevadas, o uso generalizado de protetores solares na rotina diária, o confinamento crônico em ambientes fechados decorrente do estilo de vida urbano moderno e o uso de vestimentas culturais que recobrem todo o corpo acarreta importante impacto negativo na rota endógena de biossíntese solar.

Disfunções Gastrointestinais e Cirurgias Bariátricas: Sendo uma vitamina lipossolúvel, ela necessita de sais biliares, secreções pancreáticas e da integridade anatômica da mucosa intestinal para ser absorvida de forma exógena. Doença celíaca, doença de Crohn, insuficiência pancreática exócrina e, notadamente, procedimentos bariátricos disabsortivos alteram drasticamente a biodisponibilidade dietética.

Obesidade: O tecido adiposo hipertrofiado atua como um “sumidouro” por meio de diluição volumétrica. Como a vitamina D é altamente hidrofóbica, ela é retida e sequestrada

nos adipócitos corporais, reduzindo sua liberação na corrente sanguínea e demandando doses terapêuticas consideravelmente maiores nestes pacientes.

Interações Medicamentosas de Uso Crônico: O uso contínuo de certas classes farmacológicas acelera o catabolismo da vitamina D no fígado, por meio da indução do sistema enzimático do citocromo P450. Destacam-se nesta categoria os anticonvulsivantes, os corticoides de uso sistêmico, os antifúngicos, os antirretrovirais e os sequestradores de ácidos biliares, como a colestiramina.

FISIOPATOLOGIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A redução crônica dos níveis de 25(OH)D gera um impacto imediato e profundo na dinâmica do cálcio e do fósforo no trato gastrointestinal. Sob condições de hipovitaminose D severa, a absorção intestinal de cálcio decai de sua eficiência biológica normal para níveis críticos. Esta queda na calcemia livre sinaliza e ativa as glândulas paratireoides, culminando no desenvolvimento do hiperparatireoidismo secundário. O hormônio paratireoidiano (PTH) cronicamente elevado estimula a atividade osteoclástica para reabsorver a matriz óssea e manter a calcemia em níveis fisiológicos à custa da desmineralização contínua do esqueleto.

As manifestações clínicas dividem-se de acordo com a faixa etária e a cronicidade do quadro:

RAQUITISMO INFANTIL

Em crianças, as alterações crônicas no metabolismo mineral e a ausência do aporte adequado de cálcio na placa de crescimento levam ao aparecimento de deformidades esqueléticas severas e ao raquitismo. O tecido ósseo recém-formado falha em sua mineralização, resultando em arqueamento dos membros inferiores, alargamento metafisário das articulações e comprometimento severo do crescimento estatural e ponderal.

OSTEOMALÁCIA E OSTEOPOROSE NO ADULTO

Em adultos, com o esqueleto já maduro, o quadro carencial predispõe à osteomalácia, caracterizada por dor óssea surda e contínua, que piora de forma nítida à palpação profunda.

Paralelamente, o hiperparatireoidismo secundário acelera a remodelação óssea, erodindo a microarquitetura trabecular e intensificando a transição da osteopenia para a osteoporose. O esqueleto fragilizado eleva de forma expressiva o risco de fraturas de fêmur, fraturas de coluna vertebral e fraturas não vertebrais, eventos associados a altas taxas de morbidade, dependência funcional e mortalidade na população idosa.

FUNÇÃO MUSCULAR E A PERFORMANCE NO ATLETA

A interface músculo-osso responde diretamente aos estímulos da vitamina D. A ação genômica clássica ocorre via ativação do receptor nuclear específico (VDR) expresso no miócito esquelético, estimulando a diferenciação miogênica e a

síntese proteica muscular. A sinalização molecular contribui para um efeito anabólico por meio da maior expressão do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) e do fator de crescimento vascular (VEGF), além de diminuir a miostatina — proteína responsável pela via catabólica de degradação muscular.

Clinicamente, a deficiência traduz-se em dor muscular difusa e fraqueza proximal, afetando principalmente a musculatura antigravitacional, como os extensores e flexores do quadril e do joelho. O paciente relata fadiga física limitante e dificuldade em realizar tarefas mecânicas simples, como levantar-se de uma cadeira ou subir degraus de escadas. Em atletas profissionais ou praticantes de exercícios de força, a manutenção de níveis séricos adequados de 25(OH)D acelera de forma robusta a recuperação pós-treino e diminui os marcadores inflamatórios de lesão tecidual.

O IMPACTO NAS DOENÇAS CRÔNICO-METABÓLICAS

O papel sistêmico da vitamina D expande-se de forma notável sobre a regulação do metabolismo glicídico e a fisiopatologia das doenças cardiometabólicas. A presença do receptor VDR nas células beta pancreáticas e nos tecidos periféricos sensíveis à insulina fundamenta o impacto biológico de sua carência na modulação da homeostase da glicose.

Estudos demonstram uma correlação inversa e consistente entre os níveis de 25(OH)D e o risco de desenvolvimento de resistência insulínica e diabetes mellitus tipo 2. Em estados de

hipovitaminose D, observa-se um prejuízo direto na secreção de insulina estimulada pela glicose, bem como uma exacerbação da sinalização de citocinas pró-inflamatórias sistêmicas, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) e a interleucina-6 (IL-6).

Esse efeito protetor da vitamina D correlaciona-se com a melhora nos índices de avaliação homeostática da resistência à insulina (HOMA-IR).

OBESIDADE E VITAMINA D

A obesidade e a hipovitaminose D coexistem em uma relação bidirecional e complexa. O excesso de tecido adiposo branco atua aprisionando a molécula lipossolúvel da vitamina D, reduzindo de forma severa a sua biodisponibilidade para os tecidos periféricos e para a hidroxilação hepática e renal. Essa condição de escassez crônica circulante perpetua um estado inflamatório de baixo grau no tecido adiposo, caracterizado pelo aumento de mediadores inflamatórios e PCR.

Por outro lado, intervenções focadas no emagrecimento clínico e na perda de gordura corporal visceral demonstram um aumento nos níveis séricos de 25(OH)D de forma independente de suplementação externa. A redução do volume de adipócitos libera progressivamente a vitamina D armazenada de volta para o compartimento intravascular. Em mulheres acima do peso, a correção farmacológica dos níveis de vitamina D atua como um cofator clínico valioso, auxiliando na redução do peso corporal e da circunferência abdominal, além de suprimir o

hiperparatireoidismo secundário associado à obesidade sarcopênica.

MODULAÇÃO IMUNOLÓGICA E DOENÇAS AUTOIMUNES

A expressão do receptor VDR e da enzima ativadora 1-alfa-hidroxilase nas células apresentadoras de antígenos, macrófagos, linfócitos T e linfócitos B confere à vitamina D um papel central como modulador do sistema imunológico inato e adaptativo.

O calcitriol gerado localmente age de forma autócrina, suprimindo as respostas imunes adaptativas exacerbadas e reforçando os mecanismos de barreira e defesa inata.

A forma ativa da vitamina D atua de maneira direta na inibição da proliferação de linfócitos T auxiliares do tipo 1 (Th1) e tipo 17 (Th17), que são as principais linhagens celulares condutoras de processos autoimunes destrutivos. Simultaneamente, ela promove a diferenciação de linfócitos T reguladores (Tregs), responsáveis por restaurar a autotolerância imunológica e atenuar a inflamação tecidual. Sob o prisma molecular, a suficiência de vitamina D resulta na redução nítida da síntese de citocinas inflamatórias, como o interferon-gama (IFN-gama) e a interleucina-2 (IL-2), enquanto eleva a secreção de citocinas anti-inflamatórias, como a interleucina-10 (IL-10).

ESCLEROSE MÚLTIPLA E DIABETES MELLITUS TIPO 1

Evidências epidemiológicas históricas correlacionam a incidência de esclerose múltipla com a latitude e a escassa exposição solar. Estudos clínicos de acompanhamento de grandes coortes demonstraram que níveis elevados e sustentados de 25(OH)D circulante estão associados a uma redução significativa no risco de desenvolvimento da doença.

No cenário do diabetes mellitus tipo 1 (DM1), estudos evidenciaram que a intervenção precoce em neonatos e na primeira infância com doses otimizadas de vitamina D3 demonstrou uma redução no risco futuro de autoimunidade contra as células das ilhotas pancreática.

TIREOIDITE DE HASHIMOTO E OUTRAS TIREOIDOPATIAS

A presença de polimorfismos específicos no gene do receptor VDR correlaciona-se de forma íntima com a predisposição genética para o desenvolvimento de tireoidites autoimunes, como a doença de Graves e a tireoidite de Hashimoto. Pacientes portadores dessas condições frequentemente exibem níveis gravemente deprimidos de 25(OH)D.

Estudos de intervenção clínica revelam que a restauração laboratorial da vitamina D para níveis de suficiência induz uma diminuição nos títulos de autoanticorpos circulantes, notadamente o anticorpo antiperoxidase tireoidiana (anti-TPO).

Esse fenômeno reforça o papel da vitamina D como uma abordagem terapêutica adjuvante na estabilização imunológica do paciente endocrinopata.

SAÚDE REPRODUTIVA E DESFECHOS MATERNOFETAIS

A fisiologia reprodutiva, tanto feminina quanto masculina, é profundamente influenciada pelo status metabólico da vitamina D. O tecido placentário, o endométrio, o epitélio ovariano e as células de Sertoli e Leydig expressam de forma abundante o receptor VDR e ostentam uma intensa atividade enzimática ativadora própria.

GESTAÇÃO, LACTAÇÃO E PROGRAMAÇÃO FETAL

A placenta opera como um órgão endócrino autônomo na conversão de 25(OH)D em calcitriol ativo, garantindo o aporte maciço de cálcio necessário para a mineralização do esqueleto fetal em formação. A deficiência crônica de vitamina D na gestante desorganiza essa homeostase e correlaciona-se fortemente com desfechos obstétricos desfavoráveis, como o desenvolvimento de pré-eclâmpsia, diabetes mellitus gestacional, vaginose bacteriana e o nascimento de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional (PIG).

No longo prazo, a hipovitaminose D gestacional atua na programação fetal, elevando o risco do desenvolvimento de síndromes do espectro autista, asma na primeira infância e falhas estruturais na formação do tecido ósseo pós-natal. Durante a lactação, o leite materno revela-se uma fonte pobre

em vitamina D se a mãe estiver em estado carencial, tornando o monitoramento e o ajuste contínuo das doses fundamentais durante todo o período de amamentação.

SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS E FERTILIDADE

Na endocrinologia ginecológica, a deficiência de vitamina D agrava as repercussões metabólicas e ovulatórias da síndrome dos ovários policísticos. Níveis deprimidos de 25(OH)D correlacionam-se com a redução da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) circulante, resultando na elevação dos níveis de testosterona livre e na exacerbação do hiperandrogenismo clínico. Além disso, a carência do pré-hormônio gera um distúrbio no influxo intracelular de cálcio no ovário, induzindo a atresia folicular e a infertilidade anovulatória. A reposição terapêutica adequada, combinada a agentes sensibilizadores de insulina, melhora de forma robusta o padrão menstrual e estimula o desenvolvimento de folículos ovarianos dominantes.

ABORDAGEM TERAPÊUTICA

O manejo da deficiência deve ser individualizado, considerando a gravidade da hipovitaminose, o peso corpóreo e a presença de comorbidades. A via preferencial de escolha na prática médica é a administração oral de colecalciferol (vitamina D3), devido à sua maior eficácia, estabilidade e meia-vida longa em comparação ao ergocalciferol (vitamina D2).

Os protocolos clínicos consolidados dividem-se em duas fases estruturadas: fase de ataque e fase de manutenção.

FASE DE ATAQUE

Para adultos com níveis de 25(OH)D inferiores a 20 ng/mL, o objetivo é saturar os estoques teciduais de forma segura e rápida. Os regimes terapêuticos preconizados envolvem:

50.000 UI de vitamina D3 por via oral, uma vez por semana, durante 8 semanas. 6.000 a 7.000 UI de vitamina D3 por via oral, diariamente, durante 8 semanas.

Para crianças e adolescentes de 1 a 18 anos que necessitam de correção urgente, a fase de ataque utiliza, de modo geral, 2000 UI diárias por um período de 6 semanas. É importante considerar que, sobretudo nesta faixa etária, a recomendação de 2000 UI não é pétrea, e a dose precisa ser ajustada pelo peso do paciente.

Em pacientes obesos, portadores de síndromes de má absorção crônica ou em uso de fármacos anticonvulsivantes e antirretrovirais, as doses de ataque podem requerer o dobro ou o triplo do valor convencional para superar o sequestro adipocitário ou o catabolismo acelerado.

FASE DE MANUTENÇÃO

Após o término do esquema de ataque e a constatação da normalização dos níveis séricos (idealmente reavaliados após 3 a 4 meses), inicia-se a terapia de manutenção para evitar a recidiva do quadro. Estima-se na literatura um aumento médio

de cerca de 0,7 a 1,0 ng/mL nos níveis séricos para cada 100 UI suplementadas por via oral sob condições normais de absorção.

Adultos e idosos pertencentes a grupos de risco: 1.500 a 2.000 UI diárias por via oral são indicadas para sustentar a suficiência estável acima de 30 ng/mL.

Regimes intermitentes na rotina clínica: Pode-se optar pelo uso prático de formulações contendo 7.000 a 10.000 UI administradas uma a duas vezes por semana, ajustando a dose total de manutenção para perfis individuais.

O DESAFIO PÓS-BARIÁTRICA E CONDIÇÕES DISABSORTIVAS

Em pacientes submetidos ao bypass gástrico em Y de Roux ou outras técnicas disabsortivas, o manejo exige rigor redobrado e as doses habituais falham por completo.

A abordagem inicial nesses casos pode demandar esquemas extremamente agressivos: 50.000 UI diárias por duas semanas, seguidos por doses de manutenção de longo prazo que variam de 3.000 UI até aportes maiores fracionados ao longo do dia, dependendo do grau de desabsorção e do comportamento do PTH sérico.

GESTANTES E LACTENTES

Nestas situações, a suplementação deve ser preferencialmente diária e contínua. Deve-se evitar o uso de doses semanais ou mensais excessivamente elevadas nesses

grupos, mitigando o risco de picos agudos de calcitriol devido à intensa atividade enzimática da placenta.

MONITORIZAÇÃO TERAPÊUTICA

A monitorização laboratorial periódica deve incluir não apenas a 25(OH)D, mas também os níveis de cálcio sérico, fósforo e PTH. Esta conduta garante a eficácia do tratamento e reduz o risco de hipercalcemia iatrogênica. Recomenda-se o uso exclusivo da via oral, em cápsulas ou gotas. O uso farmacológico de vias alternativas (como a parenteral) é altamente controverso, sendo, eventualmente, reservado para casos graves de doença disabsortiva intestinal.

CAPÍTULO 5

Hipervitaminose D

A evolução histórica do entendimento da vitamina D transformou a percepção médica sobre este hormônio esteroide. Se outrora a preocupação clínica concentrava-se exclusivamente na erradicação do raquitismo e da osteomalácia por meio da correção de estados deficitários, o cenário contemporâneo apresenta um paradigma diametralmente oposto. A popularização de “protocolos” de suplementação em altas doses, a facilidade de acesso a formulações de venda livre, somadas a uma disseminação de informações nem sempre respaldadas por evidências científicas sólidas, culminaram em um aumento progressivo dos casos de toxicidade.

Diferente da hipovitaminose, cuja prevalência é endêmica e associada a múltiplos fatores ambientais e comportamentais, a hipervitaminose D é uma condição de etiologia eminentemente iatrogênica ou acidental. Compreender seus mecanismos fisiopatológicos, suas manifestações multissistêmicas e o correto manejo terapêutico é indispensável para o médico, que frequentemente se depara com as consequências do uso indiscriminado desta substância.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E ETIOLOGIA

A síntese cutânea de vitamina D, mediada pela radiação ultravioleta B (UVB), possui um mecanismo de retroalimentação e regulação biológica altamente eficiente. A exposição prolongada ao sol não é capaz de induzir hipervitaminose D, uma vez que o excesso de pré-vitamina D₃ e de vitamina D₃ é fotoconvertido na própria epiderme em metabólitos biologicamente inativos, como o lumisterol e a taquistrol. Da mesma forma, a obtenção de vitamina D por vias exclusivamente dietéticas naturais — através do consumo de peixes gordos, gema de ovo e cogumelos — raramente atinge limiares tóxicos, dada a baixa densidade do nutriente na maioria dos alimentos não fortificados.

Portanto, a etiologia da hipervitaminose D está estritamente vinculada a duas vias principais de introdução exógena suprafisiológica:

ERROS DE PRESCRIÇÃO OU MANIPULAÇÃO

A prescrição de doses maciças baseadas em protocolos não validados por diretrizes médicas internacionais ou falhas no processo de manipulação representam causas frequentes de toxicidade severa.

AUTOMEDICAÇÃO E USO INDISCRIMINADO

O consumo inadvertido de múltiplos suplementos vitamínicos contendo colecalciferol, associado à falsa percepção

popular de que substâncias vitamínicas não possuem teto de segurança biológica, induz os pacientes a utilizarem doses cumulativas perigosas por períodos prolongados.

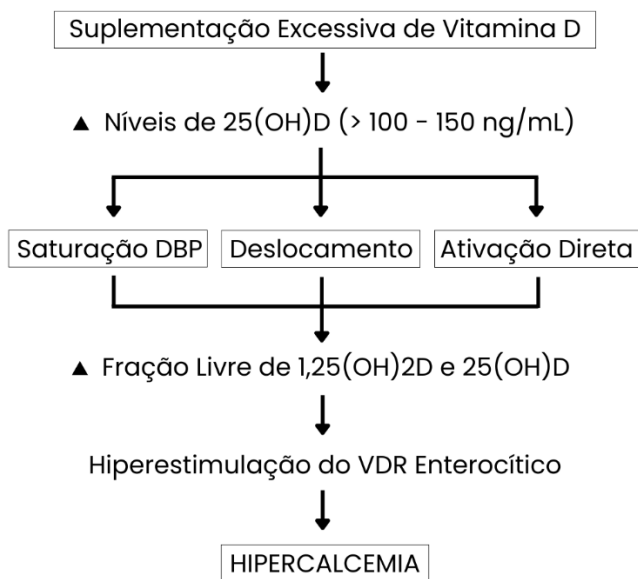
APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Clinicamente, define-se a hipervitaminose D pela elevação dos níveis séricos de 25(OH)D acima de 100 ng/mL. Contudo, a verdadeira toxicidade biológica, caracterizada pelo surgimento de hipercalcemia e disfunções orgânicas associadas, manifesta-se de forma mais consistente quando esses valores ultrapassam o limiar de 150 ng/mL.

FISIOPATOLOGIA DA TOXICIDADE

Para compreender a cascata deletéria da hipervitaminose D, é necessário analisar o comportamento dos metabólitos circulantes e a saturação de seus receptores e transportadores. Em condições fisiológicas normais, a maior parte da 25(OH)D e da 1,25(OH)D é transportada acoplada à proteína ligante de vitamina D (DBP - *Vitamin D-Binding Protein*), restando uma fração ínfima na forma livre.

Quando ocorre um aporte exógeno massivo de colecalciferol, a capacidade de sulfatação e armazenamento hepático é sobrecarregada, gerando uma produção contínua e descontrolada de 25(OH)D. Esse aumento drástico na concentração plasmática desencadeia três mecanismos patofisiológicos integrados:



O excesso de 25(OH)D satura os sítios de ligação da DBP. Com isso, uma quantidade substancial de 25(OH)D livre e 1,25(OH)₂, bem como de outros metabólitos, como o próprio colecalciferol e o 24,25-diidroxitamina D, passa a circular de forma não ligada. O aumento da fração livre permite que esses metabólitos penetrem nas células-alvo independentemente dos mecanismos de transporte regulados.

O excesso de 25(OH)D compete diretamente com 1,25(OH)D pelos sítios de ligação remanescentes na DBP e, crucialmente, pelos Receptores de Vitamina D (VDR) intracelulares. O deslocamento da forma ativa gera uma sinalização anômala e contínua nos tecidos-alvo.

Embora a 25(OH)D possua uma afinidade significativamente menor pelo VDR em comparação à 1,25(OH)D (cerca de 100 a 1000 vezes menor), as concentrações extremamente elevadas atingidas na hipervitaminose compensam essa baixa afinidade.

A 25(OH)D livre passa a interagir diretamente com o VDR nos enterócitos e nos osteoclastos, mimetizando e potencializando as ações do calcitriol de forma totalmente independente da regulação renal exercida pela enzima 1-alfa-hidroxilase.

O resultado final dessa dinâmica é a hipercalcemia por toxicidade, caracterizada por:

Hiperabsorção Intestinal: Estímulo ao transporte ativo e passivo de cálcio e fósforo no lúmen intestinal.

Reabsorção Óssea Exacerbada: Ativação direta e indireta do sistema RANKL em osteoblastos, promovendo o recrutamento e a maturação de osteoclastos, o que resulta na degradação da matriz mineral óssea e liberação massiva de cálcio na circulação.

Alteração da Fisiologia Renal: Aumento drástico da carga filtrada de cálcio, progredindo para uma hipercalcúria.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E COMPROMETIMENTO SISTÊMICO

O espectro clínico da hipervitaminose D é amplo, insidioso e reflexo direto do impacto citotóxico e funcional da hipercalcemia nos tecidos excitáveis e na hemodinâmica

orgânica. Os sintomas instalam-se de forma gradual, o que frequentemente retarda o diagnóstico correto.

MANIFESTAÇÕES GASTROINTESTINAIS

O trato digestivo é um dos primeiros a manifestar os efeitos do cálcio elevado. A hipercalcemia reduz a excitabilidade do músculo liso gastrointestinal, levando a quadros de constipação intestinal crônica e severa, anorexia marcada, náuseas persistentes e episódios de vômitos que agravam a desidratação do paciente. A estimulação da secreção de gastrina pelo cálcio sérico elevado também pode induzir hiperacidez gástrica, dor epigástrica e desenvolvimento de úlceras pépticas.

MANIFESTAÇÕES NEUROPSIQUIÁTRICAS

O sistema nervoso central sofre interferência direta na condução sináptica devido à alteração do gradiente eletroquímico celular. Os pacientes inicialmente queixam-se de fadiga extrema, astenia e cefaleia. Com a progressão da toxicidade, instalam-se quadros de irritabilidade, labilidade emocional, depressão, déficit de memória e confusão mental. Em cenários críticos de hipercalcemia aguda (geralmente com níveis de cálcio total acima de 14 mg/dL), o quadro pode evoluir rapidamente para letargia, estupor e coma.

MANIFESTAÇÕES RENAIS

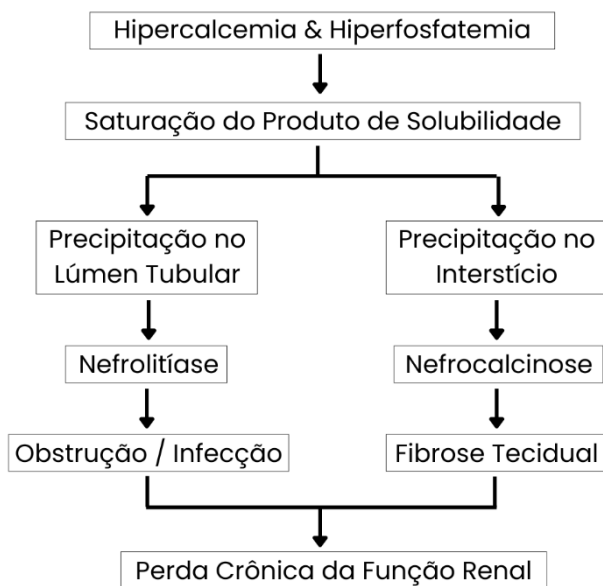
O rim é o principal órgão afetado a longo prazo pela hipervitaminose D. A hipercalcemia induz vasoconstrição da arteríola aferente renal, reduzindo diretamente a taxa de

filtração glomerular (TFG). Simultaneamente, o excesso de cálcio plasmático interfere na ação do hormônio antidiurético (ADH) nos túbulos coletores, gerando um estado de diabetes insipidus nefrogênico. O paciente desenvolve poliúria compensatória e polidipsia intensa.

A persistência da hipercalcúria e da hiperfosfatemia altera o produto de solubilidade do fosfato de cálcio no parênquima renal, resultando em:

Nefrolitíase: Formação de cálculos renais bilaterais e de repetição.

Nefrocalcinose: Deposição de cristais de cálcio no tecido intersticial e tubular renal, culminando em fibrose, perda progressiva de néfrons e insuficiência renal crônica irreversível.



MANIFESTAÇÕES CARDIOVASCULARES E CALCIFICAÇÃO METASTÁTICA

No sistema cardiovascular, o cálcio atua encurtando o potencial de ação miocárdico. No eletrocardiograma, isso se traduz em um encurtamento do intervalo QT, prolongamento do intervalo PR e achatamento da onda T, predispondo o paciente a arritmias cardíacas graves, como fibrilação ventricular. A vasoconstrição sistêmica direta e o remodelamento renal contribuem para o desenvolvimento ou agravamento de hipertensão arterial sistêmica refratária.

Ademais, quando o produto do cálcio sérico multiplicado pelo fósforo sérico ($[\text{Cálcio}] \times [\text{Fósforo}]$) é maior do que 55

mg²/dL²), o risco de calcificação metastática eleva-se exponencialmente. Cristais de hidroxapatita passam a se depositar em tecidos moles e vasos sanguíneos saudáveis, promovendo o endurecimento de grandes artérias, calcificação das válvulas cardíacas (aórtica e mitral) e depósitos cutâneos e periarticulares dolorosos.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL E DIFERENCIAL

O diagnóstico assertivo da hipervitaminose D exige uma propedêutica laboratorial minuciosa associada a uma anamnese dirigida, focada no histórico detalhado de ingestão de medicamentos e suplementos.

Parâmetro Laboratorial	Comportamento na Hipervitaminose D	Justificativa Fisiopatológica
25(OH)D Sérica	Elevada (> 100 - 150 ng/mL)	Reflete o estoque corporal massivo oriundo da suplementação exógena excessiva.
Cálcio Total e Iônico	Elevados (Hipercalcemia)	Consequência da hiperabsorção intestinal e reabsorção óssea mediadas pelo VDR.
Fósforo Sérico	Elevado ou Normal-Alto	Co-absorvido no trato gastrointestinal sob estímulo do excesso de vitamina D.

PTH Plasmático	Fortemente Suprimido	O cálcio elevado ativa os receptores sensores de cálcio (CaSR) na paratireoide, inibindo o PTH.
1,25(OH)2D Sérica	Variável (Normal, Baixa ou Alta)	Pode estar normal ou suprimida pela ausência de PTH, mas sua fração livre costuma estar ativa.
Creatinina e Ureia	Elevadas	Indicam disfunção renal secundária à vasoconstrição e nefrocalcinose.
Calciúria de 24 horas	Elevada (> 4 mg/kg)	Excesso de cálcio filtrado que supera a capacidade máxima de reabsorção tubular.

O principal diagnóstico diferencial a ser estabelecido diante de uma hipercalcemia com PTH suprimido é a hipercalcemia da malignidade (associada a neoplasias sólidas ou hematológicas produtoras de PTHrP ou com metástases líticas).

Outras condições como a sarcoidose e demais doenças granulomatosas (onde ocorre produção extrarenal autônoma de 1,25(OH)D por macrófagos ativados) também devem ser descartadas através da história clínica e exames de imagem complementares.

MANEJO TERAPÊUTICO E ABORDAGEM CLÍNICA

O tratamento da hipervitaminose D baseia-se na gravidade das manifestações clínicas e na magnitude da hipercalcemia. O objetivo primário é reduzir os níveis de cálcio circulante, proteger a função renal e acelerar a eliminação ou o *clearance* dos metabólitos da vitamina D.

MEDIDAS IMEDIATAS

O primeiro passo inegociável é a suspensão imediata de qualquer forma de suplementação de vitamina D, além da interrupção de suplementos de cálcio e a instituição de uma dieta estritamente pobre em cálcio.

EXPANSÃO VOLÊMICA

Para pacientes com hipercalcemia moderada a grave (cálcio total acima de 12 mg/dL), a hospitalização é mandatória. A conduta inicial de maior impacto é a hidratação intravenosa vigorosa com solução salina isotônica (Soro fisiológico 0,9%), infundida a taxas de 200 a 500 mL/h, conforme a tolerância cardiovascular do paciente. A expansão volêmica restaura o volume intravascular, melhora a taxa de filtração glomerular e promove a natriurese, a qual carrega passivamente o cálcio, aumentando a calciúria.

Após a restauração completa da volemia, se necessário, diuréticos de alça (como a furosemida) podem ser administrados para potencializar a excreção de cálcio e prevenir

a sobrecarga hídrica. Diuréticos tiazídicos são formalmente contraindicados, pois aumentam a reabsorção tubular de cálcio.

TERAPIA FARMACOLÓGICA ADJUVANTE

Corticosteroides: Medicamentos como a prednisona (30 a 60 mg/dia por via oral) constituem uma linha terapêutica de escolha na toxicidade por vitamina D. Os glicocorticoides antagonizam diretamente os efeitos da vitamina D no enterócito, reduzindo a expressão dos canais de cálcio intestinais e suprimindo expressivamente a absorção luminal deste íon. O início de ação ocorre em 2 a 5 dias.

Bifosfonatos: Em casos de hipercalcemia refratária com componente importante de reabsorção óssea, a administração intravenosa de agentes antirreabsortivos, como o ácido zoledrônico (4 mg), ou o pamidronato, está indicada. Essas substâncias ligam-se à matriz óssea e induzem a apoptose de osteoclastos hiperativados, reduzindo o efluxo de cálcio do esqueleto para o sangue.

Calcitonina: Utilizada em cenários de extrema urgência devido ao seu início de ação rápido (poucas horas). Age inibindo a reabsorção óssea e aumentando a excreção renal de cálcio. Seu uso, contudo, é limitado a 48 horas devido ao fenômeno de taquifilaxia (perda progressiva de eficácia).

Devido ao caráter lipofílico do colecalciferol e da 25(OH)D, essas moléculas apresentam um volume de distribuição extremamente elevado, acumulando-se no tecido adiposo.

Consequentemente, a eliminação da 25(OH)D do organismo pode se estender por várias semanas ou meses. O manejo clínico do paciente intoxicado, portanto, não se encerra com a alta hospitalar; demanda monitoramento ambulatorial contínuo e seriado dos níveis de cálcio, fósforo e função renal até a normalização completa e definitiva dos estoques hormonais.

Conclusão

A jornada percorrida através destes capítulos revela que a vitamina D transcende a definição clássica de um micronutriente exclusivamente voltado para a integridade do esqueleto. Ela se estabelece como um hormônio esteroide sistêmico de vanguarda, atuando na intersecção crítica entre a homeostase mineral, a imunomodulação genômica, a estabilidade cardiovascular, a eficiência metabólica celular e o controle do ciclo replicativo.

A complexidade de sua rota biológica, desde a síntese cutânea mediada pela radiação UVB até a sua ativação intracelular difusa, torna a vitamina D um exemplo sofisticado de como o ambiente, a biologia celular e a fisiologia orgânica estão intrinsecamente interligados.

A conclusão primordial desta obra é a necessidade de superarmos o "dogma do osso". Como discutido ao longo do texto, a ausência de osteoporose ou de dores esqueléticas manifestas não exclui a deficiência de colecalciferol.

O médico deve atuar como um investigador dinâmico e analítico, reconhecendo que a fadiga inexplicável, a susceptibilidade a infecções respiratórias recorrentes, o descontrole de doenças autoimunes, a resistência insulínica e o agravamento da hipertensão arterial sistêmica podem ser

influenciadas pela carência de vitamina D, muito antes de qualquer alteração na densidade mineral óssea.

Por outro lado, o livro consolida um alerta rigoroso contra o fenômeno contemporâneo da iatrogenia por superdosagem. A interpretação isolada e a obsessão por atingir o teto dos intervalos de referência laboratoriais têm empurrado a pseudo prática clínica para o território perigoso da toxicidade.

A hipervitaminose D não é um achado laboratorial benigno; é um sério problema clínico. O médico deve compreender que níveis suprafisiológicos ativam de forma descontrolada o receptor VDR, desencadeando uma cascata deletéria de hipercalcemia e hipercalciúria. As consequências dessa saturação, descritas nesta obra, cobram um preço alto à saúde do paciente: anorexia, distúrbios neuropsiquiátricos, arritmias cardíacas e a temida perda irreversível da função renal decorrente da nefrocalcinose. Em alguns casos, pode levar ao óbito.

As situações especiais discutidas redesenharam o perfil do paciente em relação ao seu *status* de vitamina D. Vivemos em uma era onde tanto a deficiência crônica, impulsionada pelo estilo de vida predominantemente *indoor*, uso de protetores solares e verticalização das cidades, quanto a toxicidade aguda, decorrente da facilidade de acesso a formulações de venda livre e de protocolos terapêuticos empíricos desprovidos de lastro científico, convivem no mesmo cenário.

Diante disso, o planejamento terapêutico preconiza a estrita individualização do cuidado. A avaliação laboratorial sistemática deve ser direcionada aos grupos de risco e a reposição deve visar unicamente à restauração da suficiência fisiológica, evitando-se o uso de megadoses.

O manejo clínico da hipervitaminose D, quando instalada, exige ação imediata e coordenada.

Em suma, este livro sobre a vitamina D convida o médico a exercer uma medicina de profundidade, que integra as pressões do estilo de vida urbano moderno à biologia molecular. A vitamina D é símbolo de equilíbrio biológico: essencial para o pleno funcionamento multissistêmico em concentrações ideais, mas potencialmente destrutiva quando em excesso.

Que este conhecimento sirva de guia para uma prática médica consciente, pautada no rigor das evidências científicas de alta qualidade, onde a prevenção da deficiência e da toxicidade caminhem juntos na busca pela real homeostase e vitalidade do paciente.

Referências Bibliográficas

BISCHOFF-FERRARI, H. A. et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, v. 339, p. b3692, 2009.

CANTO-COSTA, M. H.; KUNII, I.; HAUACHE, O. M. Body fat and cholecalciferol supplementation in elderly homebound individuals. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 39, n. 1, p. 91–98, 2006.

DAHLQUIST, D. T.; DIETER, B. P.; KOEHLE, M. S. Plausible ergogenic effects of vitamin D on athletic performance and recovery. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, v. 12, p. 33, 2015.

FORNEY, L. A. et al. Vitamin D status, body composition, and fitness measures in college-aged students. *Journal of Strength and Conditioning Research*, v. 28, n. 3, p. 814–824, 2014.

GAGO, L. C.; GAGO, F. C. P. Atualidades sobre o tratamento da sarcopenia: revisão de literatura. *International Journal of Nutrology*, v. 9, n. 4, p. 254–271, 2016.

HE, C. et al. Serum Vitamin D Levels and Polycystic Ovary syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, v. 7, n. 6, p. 4555–4577, 2015.

HIMBERT, C. et al. A systematic review of the interrelation between diet- and surgery-induced weight loss and vitamin D

status. *Nutrition Research*, v. 38, p. 13–26, fev. 2017. doi: 10.1016/j.nutres.2016.12.004.

JHEE, J. H. *et al.* Vitamin D deficiency is significantly associated with depression in patients with chronic kidney disease. *PLoS ONE*, [s. l.], v. 12, n. 2, p. e0171009, 2017

LLEWELLYN, D. J. *et al.* Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons. *Archives of Internal Medicine*, v. 170, n. 13, p. 1135–1141, 2010.

LIM, Kenneth; THADHANI, Ravi. Toxicidade da Vitamina D. *Brazilian Journal of Nephrology*, v. 42, n. 2, p. 238–244, abr. 2020.

MAEDA, S. S. *et al.* Factors affecting vitamin D status in different populations in the city of São Paulo, Brazil: the São Paulo vitamin D Evaluation Study (SPADES). *BMC Endocrine Disorders*, v. 13, p. 14, 2013.

MARCINOWSKA-SUCHOWIERSKA, Ewa *et al.* Vitamin D Toxicity—A Clinical Perspective. *Frontiers in Endocrinology*, v. 9, p. 550, set. 2018.

RIBAS FILHO, D.; ALMEIDA, C. A. N.; OLIVEIRA FILHO, A. E. Posicionamento atual sobre vitamina D na prática clínica: Posicionamento da Associação Brasileira de Nutrologia (Abran). *International Journal of Nutrology*, v. 12, p. 82–96, 2020.

RIBAS FILHO, D.; SUEN, V. M. M. *Tratado de nutrologia*. 2. ed. São Paulo: Manole, 2018.

RIFAI, Nader; HORVATH, Andrea Rita; WITTEWER, Carl T. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 8. ed. Philadelphia: Saunders, 2019

SEARING, D.; ZHANG, Y.; MURPHY, J. et al. Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 125, p. 995–1000, 2010.

TEBBEN, P. J.; SINGH, R. J.; KUMAR, R. Vitamin D-Mediated Hypercalcemia: Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Endocrine Reviews*, v. 37, n. 5, p. 521–547, out. 2016

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA/MEDICINA LABORATORIAL; SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA. Posicionamento Oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) – Intervalos de referência da vitamina D [25(OH)D]. Rio de Janeiro: SBPC/ML: SBEM, 2017.

Sobre o Autor

Marley Gustavo Cavalcante Gonçalves (CRM/AL 6161 -



RQE 6197/3759) é médico especialista em Patologia Clínica e Clínica Médica. Graduado na UFAL (Universidade Federal de Alagoas). Atualmente, é docente na Faculdade de Medicina da UFAL/Campus Arapiraca. Atua também em consultório/laboratório clínico na

cidade de Arapiraca/AL.

Contatos:

Instagram: @dr.marleygoncalves

Whatsapp: (82)99941 0062

Coautores

Estudantes de Medicina na Universidade Federal de Alagoas/Campus Arapiraca.



Breno Henrique Accioly Pereira Maia

Contato:

breno.maia@arapiraca.ufal.br



Felipe Matheus Vitorino de Mattos Silva

Contato:

felipe.mattos@arapiraca.ufal.br



Rodolfo Rodrigues de Carvalho

Contato:

rodolfo.carvalho@arapiraca.ufal.br



EDITORA EDFIKA

WWW.EDITORAEDFIKA.COM.BR

82 9 9376 2377

Praça Menino Jesus, 85. Santa Esmeralda

Arapiraca-Alagoas

57312-080