



Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e
Clínica Integrada

ISSN: 1519-0501

apesb@terra.com.br

Universidade Federal da Paraíba
Brasil

Barral, Danilo; Barros, Adna Conceição; Correia de Araújo, Roberto Paulo
Vitamina D: Uma Abordagem Molecular
Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada, vol. 7, núm. 3, setembro-dezembro, 2007,
pp. 309-315
Universidade Federal da Paraíba
Paraíba, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=63770319>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica
Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal
Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

Vitamina D: Uma Abordagem Molecular

Vitamin D: A Molecular Boarding

Danilo BARRAL^I

Adna Conceição BARROS^{II}

Roberto Paulo Correia de ARAÚJO^{III}

^IMestrando do Programa de Pós-Graduação em Odontologia e integrante do Grupo de Pesquisa em Bioquímica Oral. Faculdade de Odontologia da Universidade Federal da Bahia. Professor de Bioquímica Oral. Departamento de Biofunção. Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia. Salvador/BA, Brasil.

^{II}Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Odontologia e integrante do Grupo de Pesquisa em Doenças da Boca. Faculdade de Odontologia da Universidade Federal da Bahia. Salvador/BA, Brasil.

^{III}Livre Docente em Odontologia e Coordenador do Grupo de Pesquisa em Bioquímica Oral. Professor Associado de Bioquímica. Departamento de Biofunção do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia. Salvador/BA, Brasil.

RESUMO

Introdução: A expressão vitamina D é uma denominação empregada para designar os diversos compostos que possuem a propriedade de prevenir e curar o raquitismo. Os mais importantes o ergocalciferol (D_2) e o colecalciferol (D_3), embora cerca de dez compostos expressem atividade de vitamina D. Todas são vitais para manutenção e controle da homeostase do cálcio e do fósforo. São formadas a partir de suas pró-vitaminas no organismo, pela ação da radiação ultra-violeta (UV) da luz solar. O 7-dehidrocolesterol é convertida na vitamina D_3 . A forma ativa é a 1,25-diidroxicolecalciferol, ou calcitriol. De origem exógena ou endógena, esta forma ativa tem comportamento de hormônio esteróide. Importantes atividades da vitamina D, em particular no intestino, rim e osso colocam-na na condição de um hormônio para a manutenção da homeostase do cálcio e do fósforo. A ocorrência de receptores desse hormônio nos tecidos do homem se constitui numa relevante constatação que justifica as outras ações a ela atribuídas, independente da atividade específica sobre o metabolismo mineral. A vitamina D dispõe de uma via endógena de formação – ação da radiação ultra-violeta da luz solar sobre o colesterol na pele – embora seu aporte exógeno seja um importante fator para a manutenção de níveis considerados ideais. Alterações ou deficiências no seu mecanismo de ativação e de controle da absorção, resultam em distúrbios orgânicos, podendo evoluir para importantes patologias como o raquitismo e a osteomalácia.

Objetivo: Analisar a relevância da vitamina D, atualmente considerada como um hormônio esteróide, para a manutenção da homeostasia humana.

Conclusão: Tornam-se necessárias exposições regulares a radiação solar, e até mesmo a prescrição de suplementações alimentares em casos de comprometimento da absorção ou da transformação em sua forma ativa.

ABSTRACT

Introduction: The term vitamin D is a generic denomination used to refer to the compounds that have the property of preventing and healing rickets, among which the most important are ergocalciferol (D_2) and cholecalciferol (D_3), although nearly 10 different compounds express different vitamin D activities and are all vital to calcium and phosphorus homeostasis. Both can be formed from their provitamins by ultraviolet irradiation (UV) present in sunlight. In human skin, provitamin 7-dehydrocholesterol is converted into vitamin D_3 . The form of vitamin D that is biologically active in the body is 1,25-dihydroxycholecalciferol or calcitriol. Whether exogenous or endogenous in its origin, the behavior of this active form is typical of steroid hormone. Vitamin D activities, particularly in the bowels, kidneys, and bones make it stand as a hormone for the maintenance of calcium and phosphate homeostasis, thus enabling the skeleton healthy development. Occurrence of receptors of this hormone in almost all human body tissues is a relevant observation that justifies the other actions attributed to it, independently from their specific activity on the metabolism of minerals. Vitamin D formation has an endogenous route – action of ultra-violet irradiation on cholesterol contained in the skin – although it holds in its exogenous contribution an important factor for the maintenance of levels considered ideal to the fulfillment of organic requirements. Alterations or deficiencies in their activation and absorption control mechanisms result in organic disturbances, which rickets and osteomalacia.

Objective: This study it aims at the analysis of the relevance of vitamin D currently considered as a steroid hormone for the maintenance of the homeostasis in human being.

Conclusion: Therefore, regular expositions to sun irradiation and even food supplements become necessary in cases of compromised absorption or transformation in its active form. Theme relevance is the motivation for this scientific update article.

DESCRIPTORES

Calcitriol; Vitamina D3; 1,25-diidroxicolecalciferol; Raquitismo; Osteomalácia; Osteoporose.

DESCRIPTORS

Calcitriol; Vitamin D3; 1,25-dihydroxycholecalciferol; Rickets; Osteomalacia; Osteoporosis.

INTRODUÇÃO

A vitamina D ocorre sob duas formas, ou seja: 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, portanto, independente de catálise enzimática, e o colecalciferol ou vitamina D₃ (Figura 2), a partir do colesterol.

De acordo com Campbell (2000), 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).

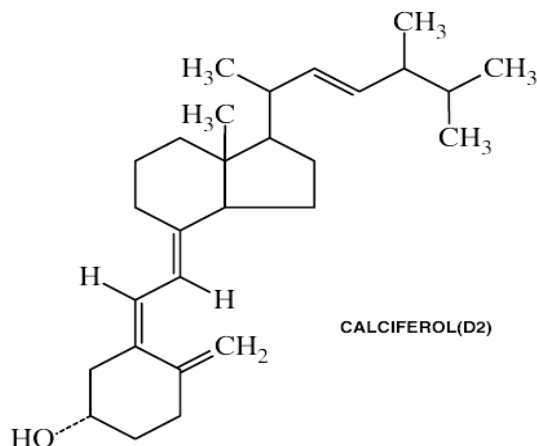


Figura 1. Ergocalciferol ou vitamina D₂.

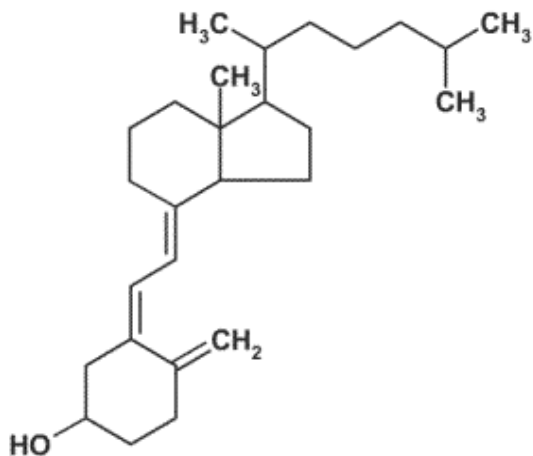


Figura 2. Colecalciferol ou vitamina D₃.

As estruturas químicas representadas nas Figuras 3 e 4 expressam a natureza esteróica das vitaminas D₂ e D₃ em suas respectivas formas biologicamente ativas.

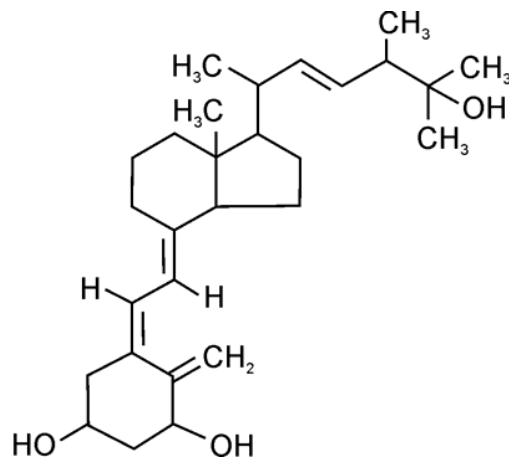


Figura 3. 1,25-hidróxiergocalciferol [1,25-(OH)₂D₂].

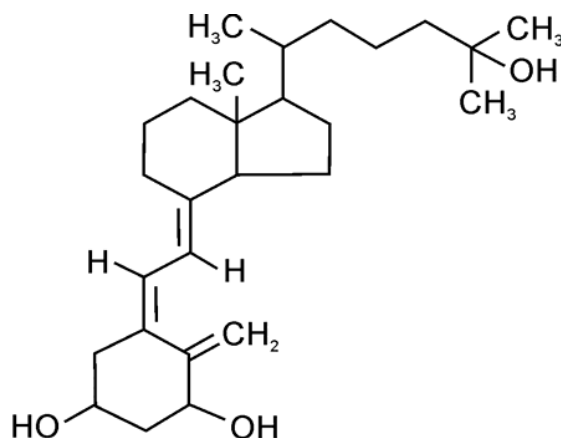


Figura 4. 1,25-hidróxicolecalciferol [1,25-(OH)₂D₃] ou calcitriol.

As duas formas são produzidas na epiderme - camada de Malpighi - através de reação de fotólise, na qual os raios ultravioleta B induzem a ruptura do núcleo B dos esteróides precursores. Correlacionada diretamente com a vitamina D₃, a forma D₂ pode ter derivação similar, ou seja, a partir do 7-Deidrocolesterol¹.

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 calcitriol¹⁻⁴.

O calcitriol ativo tanto é derivado do ergosterol, álcool de origem vegetal, como do 7-deidrocolesterol, formado na pele. O ergocalciferol ou vitamina D₂ resulta da irradiação ultravioleta da luz solar sobre o ergosterol. Na pele, o 7-deidrocolesterol formado é convertido colecalciferol ou vitamina D₃ como resultado da atividade da radiação ultravioleta. Os princípios ativos D₃-calcitriol e

D₃-calcitriol, respectivamente, são biossintetizados com base nos mesmos processos metabólicos⁵.

O Manual Merk de informação médica⁶ registra que uma vez incorporada ao organismo, seja através dos alimentos naturais ou sob a forma de suplementos, faz-se necessário manter a vitamina D em suspensão no intestino delgado proximal, para que esta possa ser absorvida. Por ser lipossolúvel, depende da formação de micelas para permanecer suspensa no meio aquoso do lúmen intestinal e ser absorvida. Esta possibilidade é assegurada mediante sua conjugação com os sais biliares, tal como acontece com as lípidas em geral.

Tanto o colecalciferol como o ergocalciferol após absorção pela mucosa intestinal passam à corrente sanguínea ligados à proteína de transporte. Na forma do complexo proteína-vitamina D (DBP- D Binding Protein) estes princípios vitamínicos são transportados até o fígado. No fígado o colecalciferol é hidroxilado no carbono 25 pela enzima 25-hidroxilase, dando origem ao 25-hidróxi-D₃ [25-(OH)D₃], enquanto que o ergosterol evolui para 25-hidróxi-ergocalciferol (25-(OH)D₂). Essa primeira hidroxilação enzimática NADP-citocromo dependente (P450-redutase) se desenvolve no sistema microsomal hepático, tal como acontece com os esteróides e com diversas drogas, sendo considerada inversamente proporcional à quantidade de pigmento da pele e diretamente proporcional à quantidade de exposição à luz solar⁵. A regulação da hidroxilação é dependente do conteúdo hepático de 25-(OH)D₃, daí ser considerada como uma forma de vitamina D de significativa importância, uma vez que sua presença no fígado reflete a respectiva reserva^{1,5,7,8}.

Estes compostos mesmo em concentrações fisiológicas têm pouca atividade biológica, necessitando de uma segunda etapa metabólica para tornarem-se ativos, daí porque, uma vez concluída a primeira hidroxilação hepática, o produto 25-(OH)D₃ unido à proteína transportadora que tem alta afinidade e especificidade por esse metabólito, a transcalfiferina - uma alfa globulina também sintetizada pelo fígado - é transportado até os rins^{1,2,7,9,10}.

Só uma ínfima quantidade de 25-(OH)D₃ é encontrada livremente, uma vez que o maior percentual se combina à fração protéica para ser transportada até os rins, onde no túbulo contornado proximal sofre a segunda hidroxilação em nível do carbono 1, mediante a ação catalítica da 1- α -hidroxilase [1 α (OH)ase] resultando no 1,25-diidroxicolecalciferol [1,25-(OH)₂D₃], e 1,25-diidroxi-ergocalciferol [1,25-(OH)₂D₂]. Esta enzima de origem renal, também encontrada nos ossos e na placenta, é ativada diretamente pelo hormônio paratireoideo (PTH) em função da queda do fosfato sérico, ou indiretamente devido à diminuição da concentração do íon cálcio no plasma. Sua ativação está relacionada, também, ao AMP cíclico nefrogênico, aos estrógenos, à prolactina e ao hormônio de crescimento (STH ou GH)^{7,8,11,12}.

Juntamente com o PTH, a vitamina D ativada estimula a reabsorção óssea pelos osteoclastos aumentando dessa forma, as concentrações séricas de cálcio. Portanto, a hipocalcemia resulta em elevados níveis de 1-25-(OH)₂-D₃ no plasma, que por sua vez provoca a diminuição da atividade desta 1- α -Hidroxilase^{3,8,13,14}.

O trânsito para os rins, ao contrário do trânsito hepático, é estreitamente regulado por importantes eventos metabólicos, dentre os quais, segundo Katchburian e Arana¹⁵: a elevação plasmática do PTH e a diminuição do fosfato estimulam a atividade da 1- α hidroxilase; a forma ativa 1,25-(OH)₂D₃ retro-regula sua própria produção inibindo a atividade da 1- α hidroxilase; o mesmo ocorre com a redução do PTH e a elevação do fosfato. Altamente potente, o calcitriol é um hormônio que circula em concentração, aproximadamente, mil vezes inferior ao seu precursor, o calcidiol. Em seguida este derivado ativo é transportado através do plasma ligado a uma proteína globulínica específica, a DBP, tal como acontece com a 25-(OH)D₃ e a forma ativa da vitamina D₂ ou seja, a 1,25 diidroxitamina D₂ [1, 25 dihidrox-ergocalciferol ou 1, 25 (OH)₂D₂], conforme as inferências de Baynes e Dominiczak¹, Hollick¹⁶ e Premaor e Furlanetto¹⁷.

O efeito biológico do 1,25-(OH)₂D₃ é desencadeado a partir da conexão entre esse hormônio e os receptores celulares específicos (VDR)¹⁷⁻¹⁹, predominantemente nucleares, com afinidade mil vezes maior por esse metabólito, se comparado ao princípio biológico 25-(OH)D₃. O estrógeno parece ter atividade indutora da síntese desses receptores, uma vez que, analogamente aos demais hormônios esteróides, o 1,25-(OH)₂D₃ circulante age nas células-alvo ligando-se ao receptor nuclear VDR. Sabe-se que este receptor forma um complexo com o receptor X do ácido retinóico (RXR) resultando num complexo heterodímero com o 1,25-(OH)₂D₃.

Uma vez formado, este complexo interage com o elemento de resposta da vitamina D (VDRE) no DNA. Essa interação leva à transcrição dos genes seguida da síntese de RNAm para várias proteínas, tais como, a osteocalcina, a fosfatase alcalina nos osteoblastos e a proteína específica que tem afinidade pelo cálcio ao nível das células intestinais - *calbindin*, resultando no aumento da captação deste íon. Os genes polimorfos VDR indicam ser um fator determinante das diferentes respostas à forma ativa de vitamina D₃ no tocante à absorção intestinal do cálcio. Diversos estudos vêm demonstrando que indivíduos com genótipo VDR de genes alelos "bb" têm maior densidade mineral óssea quando comparados àqueles portadores de alelos "BB". Esta parece ser a razão pela qual as mulheres com a variante "BB" do VDR revelam ter menor absorção de cálcio quando em regime de baixa quantidade deste íon na dieta. A concentração do VDR intestinal ao sofrer redução com o avanço da idade sinaliza ser uma das causas de resistência ao 1,25-(OH)₂D₃ no idoso, acarretando, conseqüentemente, numa diminuição da

absorção de cálcio. Nos ossos, o calcitriol estimula a mobilização do cálcio e do fósforo pelo processo de síntese protéica e presença de PTH, resultando no aumento da calcemia e da fosfatemia^{2,14}.

A vitamina D ingerida necessita ser mantida em suspensão no intestino delgado proximal, para ser absorvida. Por ser lipossolúvel²⁰, esta vitamina depende da formação de micelas que resultam da conjugação com os sais biliares para manter-se em suspensão no meio aquoso do lúmen intestinal. Após ser absorvida pela membrana dos enterócitos por difusão simples, é metabolizada e a seguir é transportada através dos quilomícrons no sistema linfático. Após alcançar a corrente sanguínea é incorporada ao fígado, onde é hidroxilada no carbono 25, culminando com a formação da 25-(OH)D₃.

Entretanto, não se pode perder de vista que a maior parte da 25-(OH)D₃ produzida é depositada no tecido adiposo, seu principal reservatório, sendo que a deposição rápida é dependente de limitada regulação. Esta é a razão pela qual Pedrosa e Castro²¹ destacam que os níveis plasmáticos dessa vitamina refletem sua reserva corporal. Todavia, ainda nos rins, o produto 25-(OH)D₃ pode vir a ser hidroxilado no carbono 24 pela enzima específica denominada D₃-24-hidroxilase, resultando no 24,25-diidroxicolecalciferol. Esta hidroxilação, também desencadeada no intestino, placenta e cartilagem, dá origem às formas moleculares inativas 24,25-diidroxicolecalciferol [24,25-(OH)₂-D₃], e 24,25-diidroxiergocalciferol [24,25-(OH)₂D₂]^{2,7}.

Vitamina D: Controle dos Níveis Plasmáticos

O 1,25-(OH)₂D₃ ou calcitriol é um hormônio bastante potente que circula no plasma em concentração cerca de mil vezes inferiores ao seu precursor, o 25-(OH)D₃ ou calcidiol, muito embora no tocante à manutenção das funções fisiológicas, a concentração plasmática ideal deste hormônio [25-(OH)D₃] ainda se configure num motivo de discussão na literatura²¹. A dosagem de 25-(OH)D₃ é a forma considerada como sendo a mais apropriada para se verificar a real situação dos níveis plasmáticos de vitamina D, uma vez que a concentração de 1,25-(OH)₂D₃ é um indicativo que reflete a homeostase do cálcio, não se constituindo, portanto, num elemento referencial para o controle dos níveis séricos da vitamina D no organismo¹⁶.

McKenna e Freaney²² propuseram uma classificação relacionada aos níveis plasmáticos considerados de referência para o calcidiol [25-(OH)D₃], uma vez que esta forma ativa é a que está relacionada à reserva corporal de vitamina D, ou seja: a) níveis desejáveis: acima de 100 nmol/L; b) níveis relacionados à hipovitaminose D: abaixo de 100 nmol/L; c) níveis de insuficiência de vitamina D: abaixo de 50 nmol/L; d) níveis de deficiência severa de vitamina D: abaixo de 25 nmol/L.

A hipovitaminose D é constatada com detecção de níveis séricos de calcidiol abaixo do limiar considerado

suficiente para a manutenção da secreção regular do hormônio PTH (paratormônio ou hormônio paratireoideo) pelas glândulas paratiróides. Isto se aplica especialmente ao idoso, que parece necessitar de concentrações de calcidiol mais elevadas para manter os níveis normais de PTH. Na insuficiência dessa vitamina já se evidencia elevação nas concentrações de PTH circulantes traduzindo um hiperparatireoidismo secundário com redução das concentrações de calcitriol, configurando-se numa maior predisposição às fraturas. Na deficiência de vitamina D já se evidenciam as alterações histológicas clássicas da osteomalácia e raquitismo, com deficiente mineralização da matriz osteoide, além de aumentos acentuados dos níveis de PTH. Nesta situação, a hipocalcemia e a hipofosfatemia podem ser manifestas²¹.

Vitamina D: Manutenção da Homeostase

O equilíbrio nutricional é indispensável para manter todos os processos biológicos, uma vez que o trato digestivo é a via de maior absorção de nutrientes. Não se configura numa surpresa detectar significativas alterações no metabolismo mineral e, por conseqüência, no metabolismo ósseo, em indivíduos com vários tipos de distúrbios digestivos que desestabilizam o complexo mecanismo de absorção, como acontece nas doenças gastrointestinais disabsortivas³.

As ações mais importantes da vitamina D é a regulação e a manutenção dos níveis plasmáticos de cálcio e fósforo, aumentando a captação intestinal, minimizando a perda renal e estimulando a reabsorção óssea, quando necessário⁴.

Na célula muscular esquelética, a vitamina D atua através do mecanismo clássico de ligação a um receptor nuclear e de ligação a um receptor de membrana, realizando ações que envolvem o transporte de cálcio, a síntese protéica e a velocidade de contração muscular. Ainda de acordo com Pedrosa e Castro²¹, há várias evidências de que a vitamina D participa de dois aspectos importantes da função neuro-muscular, isto é, a força muscular e o equilíbrio. Especialmente no que se refere à célula muscular esquelética, sabe-se que a vitamina D age através de um receptor específico exercendo ações que envolvem desde a síntese protéica até a cinética de contração muscular que repercute na capacidade de realizar movimentos rápidos que evitam quedas.

A vitamina D também pode ter influência em vários tecidos interagindo com genes que modificam a biologia arterial, especialmente em relação à elastogênese, angiogênese e imunomodulação. Níveis adequados de vitamina D são essenciais à saúde cardiovascular, enquanto que os níveis tóxicos podem ter efeitos deletérios à parede arterial⁸.

Outros benefícios da vitamina D foram divulgados recentemente, tais como: a prevenção e o tratamento do câncer de cólon, reto e mama; a proteção contra doenças

infecciosas e o seu tratamento, assim como contra o envelhecimento²³.

Bertolini e Tzanno-Martins¹⁰ ao se referirem à forma ativa da vitamina D₃ afirmam que este substrato apresenta, também, efeitos imunomoduladores que são observados sobre a população de linfócitos, macrófagos e células citotóxicas naturais (*natural killer*), como também sobre a produção e ação das citocinas. A possibilidade de uso da vitamina D₃ ou de seus análogos com pouco efeito hipercalcêmico poderá viabilizar a utilização desse hormônio com outros imunossuppressores, sinergicamente, ou até mesmo de forma isolada, em doenças auto-imunes, transplantes e neoplasias.

Vitamina D: Importância Clínica

Dados relevantes informam que à exceção das latitudes norte, a maior parcela dos indivíduos obtém a vitamina D mediante sua própria exposição à luz solar, por conseguinte, mais do que através da alimentação²³. Os suplementos contendo vitamina D são úteis para os indivíduos privados da luz solar, cronicamente. Na Inglaterra, estabeleceu-se a Referência de Ingestão Nutritiva (RIN) apenas para aquelas pessoas com maior risco de deficiência - recém-nascidos - 8ug/dia, com redução posterior para 7ug/dia. Há que se registrar que o leite em pó contém concentração de vitamina D suficiente para atender às exigências nutricionais dos recém-nascidos, enquanto que o leite materno não assegura o fornecimento da quantidade adequada desta vitamina. A partir dos 4 a 6 meses de idade, especialmente nos países nórdicos, breves exposições à luz solar realizadas no decorrer da primavera, do verão e do outono, garantem durante o inverno, o atendimento às exigências de vitamina D pelo organismo. Deve-se observar que não é necessária a exposição nas horas mais quentes do dia, tampouco a exposição direta ao sol.

As duas formas da vitamina D podem ser obtidas através da alimentação, apesar de não ocorrerem em grandes concentrações nos nutrientes, daí porque não há necessidade absoluta de se fazer a ingestão de nauseantes óleos de peixe para obter esta vitamina. A fim de consegui-la, basta a exposição às radiações ultravioleta naturais ou artificiais, esta última sob rigoroso controle²³. De acordo com o FDA, as necessidades diárias das crianças com até 12 meses, 1 a 4 anos, acima de 4 anos, os lactentes e as gestantes correspondem a 400 UI²⁴.

O leite materno não é uma fonte boa de vitamina D, embora seja uma excelente fonte de cálcio. Exclusivamente os bebês em amamentação devem receber suplementos à vitamina D a partir de 6 semanas de vida, devendo continuar o uso até que os alimentos contínuos que possuem a vitamina D comecem a ser ingeridos².

Freqüentemente, a vitamina D é incorporada a diversos alimentos denominados de enriquecidos, entendendo-se como tal, todo alimento ao qual for

adicionada substância nutriente com o objetivo de reforçar o seu valor nutritivo, seja repondo quantitativamente os nutrientes destruídos durante o processamento do alimento, seja suplementando-os com nutrientes em nível superior ao seu conteúdo normal de acordo com as recomendações da ANVISA²³. Sendo assim, é necessário estar atento e não minimizar a gravidade da intoxicação decorrente da suplementação excessiva de vitamina D², já que este produto biológico sendo insolúvel em água é retido no organismo, principalmente se o consumo for de uma dose 10 vezes maior do que o indicado para esta vitamina, durante vários meses.

Como consequência das altas doses de vitamina D constata-se elevadas concentrações do cálcio sérico e desmineralização óssea com subsequente fragilidade destas estruturas mineralizadas, além da formação de cálculos renais. Este fenômeno é decorrente da ativação da vitamina D em virtude da administração de doses desnecessárias, implicando no aumento da concentração plasmática de cálcio, paralelamente a uma maior absorção intestinal e maior liberação desse íon pelos ossos. O cálcio pode depositar-se em todo o corpo, sobretudo nos rins onde pode causar uma lesão permanente. A função renal torna-se deficiente, implicando na excreção de proteínas pela urina e conseqüente elevação plasmática da concentração de uréia - produto da degradação metabólica dos aminoácidos. Como sintomas da intoxicação, constata-se também: inapetência, náuseas, vômitos, aumento da micção, fraqueza, nervosismo, hipertensão arterial, sede, prurido cutâneo e até mesmo, em insuficiência renal^{2,4,14}.

Quanto ao tratamento da hipervitaminose D, consiste na interrupção do uso do suplemento desta vitamina e na prescrição de uma dieta pobre em cálcio visando a reduzir os efeitos da concentração elevada desse íon no organismo¹⁸. É indicada a administração de corticosteróides para reduzir o risco de lesão tissular, e de cloreto de amônio, para manter a urina ácida, diminuindo desta forma, o risco de deposição de cálculos renais.

Baixos níveis de 1,25-(OH)₂D₃ produzem anormalidades na mineralização dos osteóides recém-formados, devido a baixa disponibilidade de cálcio e fosfato, além de redução da função dos osteoblastos, o que resulta no raquitismo (crianças) ou na osteomalácia (adultos)⁸. 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 freqüentes 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 intestinal¹.

Ziambas e Dagogo-Jack¹⁸ ao se referirem à hipovitaminose D definem que se trata de uma síndrome

deficitária desse princípio vitamínico de igual gravidade, se comparada à hipervitaminose, já que acarreta crescimento e reparação óssea anormais: o raquitismo em crianças e a osteomalácia em adultos, além de espasmos musculares ocasionais. O tratamento é estabelecido conforme a causa da hipovitaminose, ou seja: raquitismo em lactentes e crianças: 1.000 a 3.000 UI/dia; raquitismo congênito: 7.500 UI/dia; hipofosfatemia congênita: 40.000 a 160.000 UI/dia; osteomalácia: 10.000 a 50.000 UI/dia²⁷.

A osteoporose é uma doença esquelética sistêmica²⁸, em que há diminuição da massa óssea e deterioração da micro-arquitetura, com conseqüente aumento da fragilidade óssea e maior susceptibilidade às fraturas. A osteoporose é caracterizada pela redução significativa da densidade óssea mineral de um indivíduo em comparação àqueles considerados sadios, de mesma idade e sexo, com predisposição aumentada às fraturas¹.

A densidade óssea decresce dos níveis considerados normais em torno dos trinta anos em ambos os sexos, enquanto que a taxa de perda óssea torna-se acelerada no sexo feminino após o decréscimo progressivo da produção e secreção dos hormônios estrógenos na menopausa. A terapia atualmente disponível tem assegurado a possibilidade de redução da atividade osteoclástica devido ao caráter anti-reabsortivo, próprio das drogas em uso. Inúmeros fatores contribuem para o aumento de risco ao desencadeamento da osteoporose, dentre os quais se destacam¹: o tabagismo, a menopausa prematura ou a menstruação irregular, as mulheres com origem caucasóide ou asiática, o alcoolismo, a inatividade ou a excessiva atividade física, a dieta pobre em cálcio e a ingestão excessiva de cafeína. A osteoporose é considerada, tal como são assimiladas a osteomalácia e a osteopatia de Paget, como integrante do elenco de osteopatias metabólicas.

Após a menopausa, devido à redução dos estrógenos, algumas mulheres passam a perder massa óssea caracterizando a osteoporose pós-menopausa²⁸. 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, mesmo em regiões de baixa latitude²⁹. Ainda segundo o autor, os medicamentos mais utilizados na atualidade para o tratamento da osteoporose pós-menopausa são justamente as seguintes drogas: os estrogênios – questionáveis atualmente, os moduladores seletivos de receptores de estrogênios (SERMs), os bisfosfonatos e a calcitonina. Incluem-se ainda dois grupos “coadjuvantes”: suplementação nutricional de cálcio e uso da Vitamina D.

Outros importantes distúrbios podem resultar da deficiência ou insuficiência da vitamina D sobre a função neuro-muscular, assim como os distúrbios no eixo cálcio/PTH/vitamina D. freqüentemente associados às doenças

hepáticas crônicas (DHC). Na doença hepática crônica têm sido encontradas concentrações plasmáticas normais de 25-(OH)D₃, muito embora em casos de agravamento desta doença haja diminuição destes níveis, devido a dois fatores: 1) diminuição da atividade da enzima 25-(OH)ase e 2) diminuição de proteína transportadora de 25-(OH)D₃. Nas condições em que haja prejuízo da segunda hidroxilação em nível renal da 25-(OH)D₃, as concentrações plasmáticas deste metabólito podem aumentar de forma relevante, podendo vir a inibir a ação da 25-(OH)ase hepática (*feed-back*)^{5,13}. Por fim, a absorção da vitamina D está prejudicada nas doenças que apresentam alterações do fluxo biliar, tais como: colestase, litogênese, diminuição da circulação entero-hepática de sais biliares, desconjugação dos sais biliares por aumento da flora anaeróbica (cirrose biliar primária, doença de Crohn, doença do íleo terminal, alça cega), doenças disabsortivas (doença celíaca, doença de Crohn, síndrome do intestino curto) e gastrectomias por alteração da motilidade e absorção^{5,7}.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao se ter em conta o valor imprescindível ao equilíbrio funcional do organismo humano, por conseguinte, à manutenção da saúde, a vitamina D ao ser ativada no fígado e nos rins tem o poder de controlar a homeostase dos íons cálcio e o fósforo. Portanto, alterações ou deficiências no mecanismo de ativação e de controle da absorção desta vitamina, certamente resultarão em distúrbios orgânicos, podendo evoluir para importantes patologias. Em crianças se instala o raquitismo e em adultos a osteomalácia e a osteoporose, além de outras patologias que estão associadas, particularmente, à hipovitaminose D. Exposições regulares à radiação solar e até mesmo às suplementações alimentares, em casos de comprometimento da absorção ou transformação em sua forma ativa, fazem-se necessárias. Atualmente, a prevenção, o tratamento e o controle da osteoporose sinalizam perspectivas promissoras, tendo em vista o avanço do conhecimento científico em nível molecular sobre o mecanismo de ação da forma ativa da vitamina D, hormônio que age em sintonia, particularmente, com o PTH, a calcitonina, o cálcio e o fósforo. Esta relevante evolução farmacológica é marcadamente comprovada pela síntese e utilização de novas drogas, dentre as quais os SERMs e os bisfosfonatos, medicações que vêm sendo alvo de prescrições crescentes.

REFERÊNCIAS

1. Baynes J, Dominiczak MH. Bioquímica médica. São Paulo: Manole, 2000. 566p.
2. Voet D, Voet JG, Pratt CW. Fundamentos de bioquímica. Porto

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. Moreira RO, Balduino A, Martins H, Reis J, Duarte M, Farias M, Borojevic R. Ribavirin, but not Interferon-a, is associated with impaired osteoblast proliferation and differentiation in vitro. *Calcif Tissue Int* 2004; 75(2):160-8.
6. Manual Merck de informação médica: Saúde para a família. São Paulo: Merck Sharp & Dohme, 1995-2004. Seção 12: Distúrbios da nutrição e do metabolismo, Capítulo 135: Vitaminas e minerais. [Acesso em 2007 Fev 7]. Disponível em: <http://www.msdbrazil.com/msd43/m_manual/mm_sec12_135.htm>.
7. Bastos MD, Silveira TR. Níveis plasmáticos de vitamina D em crianças e adolescentes com colestase. *J Pediatr* 2003; 79(3):245-52.
8. Bandeira F, Freese E. Inter-relação biologia óssea e biologia vascular. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. [Acesso em 2007 Fev 4]. Disponível em: <http://www.endocrino.org.br/conteudo/artigos_exibe.php?idNot=42/>.
9. Grudtner VS, Weingrill P, Fernandes AL. Aspectos da absorção no metabolismo do cálcio e vitamina D. *R Bras Reumatol* 1997; 37(3):143-51.
10. Bertolini DL, Tzanno-Martins C. Revisão: efeitos imunomoduladores da vitamina D. *J Bras Nefrol* 2000; 22(3):157-61.
11. Dawson-Hughes B, Harris SS, Dallal GE. Plasma calcidiol, season, and serum parathyroid hormone concentrations in healthy elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 1997; 65(1):67-71.
12. Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM. *Princípios de bioquímica*. São Paulo: Sarvier, 2002. 839p.
13. Bergman D, Eihorn TL, Forster G. Stone bone syndrome-diffuse sclerosis of bone: a newly described clinical disorder. *Endocr Pract* 1996; 2(42):296.
14. Campbell MK. *Bioquímica*. Porto Alegre: Artmed, 2000. 751p.
15. Katchburian NE, Arana V. *Histologia e embriologia oral*. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2004. 372p.
16. Hollick M. Vitamina D. In: Nóbrega FJ. *Distúrbios da nutrição*. Rio de Janeiro: Revinter, 1998. p. 339-45.
17. Premaor MO, Furnalettto TA. Hipovitaminose D em adultos: entendendo melhor a apresentação de uma velha doença. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006; 50(1):25-37.
18. Ziambras K, Dagogo-Jack S. Reversible muscle weakness in patients with vitamin D deficiency. *West J Med* 1997; 167(6):435-9.
19. Bringhurst FR, Demay MB, Krane SM, Kronenberg HM. Disorders of bone and mineral metabolism. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson JL. (Eds.) *Harrison's principles of internal medicine*. New York: McGraw-Hill, 2002. [Acesso em 2007 Fev 20]. Disponível em: <<http://www.harrisonsonline.com>>.
20. Martins e Silva J. *Bioquímica fisiológica*. Porto Alegre: Artmed, 2006.
21. Pedrosa MAC, Castro ML. Papel da Vitamina D na função neuromuscular. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005; 49(4):495-502.
22. McKenna M, Freaney R. Secondary hyperparathyroidism in the elderly: means to defining hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 1998; 8(8):3.
23. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria n. 31, de 13 de janeiro de 1998. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil*, Brasília, DF, 30 mar. 1998. Seção 1-E, p.4. [Acesso em 2007 Fev 2]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/legis/portarias/31_98.htm>.
24. Vitamina D. [Acesso em 2007 Fev 3]. Disponível em: <www.dbosul.com.br/revistas/revista_Melhores/pdbos_materia_impressao.asp>.
25. Bianco SM, Pinheiros PCMS, Correas MG. Raquitismo: uma visão ortopédica. *R Bras Ortop* 1994; 29(11/12):851-4.
26. Côrrea PHS, Jorgetti V, Leite MOR, Arioli EL, Batalha JR, Borelli A. Papel da histomorfometria óssea no diagnóstico diferencial da osteomalácia. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2000; 44(2):148-52.
27. Proposed Vitamin D fortification of fruit juices and juice drinks: estimated intake of Vitamin D by consumers. Arlington: ENVIRON, 2002. [Acesso em 2007 Fev 10]. Disponível em: <<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/04/oct04/102004/04p-0464-cp00001-Appendix-E.vol4.pdf>>.
28. Russo LAT. Osteoporose pós-menopausa: opções terapêuticas. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2001; 45(4):401-6.
29. Bandeira F, Griz L, Dreyer P, Eufrazino C, Bandeira C, Freese E. Vitamin D deficiency: a global perspective. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006; 50(4):640-6.

Recebido/Received: 30/05/07

Aprovado/Approved: 02/08/07

Correspondência/Correspondence:

Roberto Paulo Correia de Araújo
Rua Aristides Novis, 70 - Federação
Salvador/BA CEP: 40210-630
Telefone: (71) 3245-8185
E-mail: rparaujo@hotmail.com