

Artigo de Revisão

As Controvérsias da Vitamina D: O Que o Dermatologista Precisa de Saber

Maria F. Araújo¹, Tiago Meirinhos², Pedro Mendes-Bastos³

¹Aluna do Mestrado Integrado em Medicina, NOVA Medical School, Universidade Nova de Lisboa. Lisboa, Portugal.

²Médico especialista em Reumatologia, Serviço de Reumatologia, Centro Hospitalar do Baixo Vouga. Aveiro. Portugal.

³Médico especialista em Dermatovenereologia, Centro de Dermatologia, Hospital CUF Descobertas. Lisboa, Portugal.

RESUMO – A vitamina D3 (colecalciferol) é um precursor de hormonas esteróides e é sintetizada quando a pele é exposta à radiação ultravioleta B. Também está presente num número limitado de alimentos, especialmente peixes gordos. As duas principais fontes de vitamina D são a exposição solar e a ingestão oral, incluindo a ingestão dietética e suplementação. Vários fatores podem influenciar o status da vitamina D no organismo. Esta vitamina tem efeitos bem conhecidos no metabolismo do cálcio e está tradicionalmente ligada à prevenção de raquitismo em crianças e fraturas ósseas em idosos. Como os receptores de vitamina D estão presentes em vários órgãos e tecidos, a vitamina D pode ter efeitos extraesqueléticos, tendo atraído muita atenção como possível fator preventivo para um grande número gama de doenças crónicas. Os autores reviram a literatura com o objetivo de fornecer ao dermatologista um documento simples e sucinto, relevante para a prática clínica diária. Nos dias de hoje, é de destacar a falta de evidência de qualidade para apoiar a avaliação e suplementação de vitamina D em doenças dermatológicas.

PALAVRAS-CHAVE – Deficiência de Vitamina D; Dermatologia; Doenças da Pele; Vitamina D.

Vitamin D and its Controversies: What the Dermatologist Needs to Know

ABSTRACT – Vitamin D3 (cholecalciferol) is a steroid hormone precursor and is synthesised when skin is exposed to ultraviolet B radiation. It is also found in a limited number of foods, especially oily fish. The two main sources of vitamin D are sun exposure and oral intake, including vitamin D supplementation and dietary intake. Multiple factors can influence vitamin D status.

Vitamin D has well known effects on calcium metabolism and is traditionally linked to the prevention of rickets in children and bone fractures in the elderly.

Because vitamin D receptors are present in many organs and tissues, vitamin D may have extraskeletal effects. Vitamin D has gained much attention in research and clinical practice as a possible preventive factor for a wide array of chronic diseases.

The authors reviewed the literature with the purpose of providing the practising dermatologist with a simple and succinct document relevant to everyday clinical practice. At the present time, the lack of quality evidence to support vitamin D evaluation and supplementation in dermatologic conditions is still striking.

KEYWORDS – Dermatology; Skin Diseases; Vitamin D; Vitamin D Deficiency.

INTRODUÇÃO

Atualmente, muitos pacientes e médicos acreditam que diagnosticar e corrigir carências de vitamina D tem benefícios para a saúde. Nos últimos anos, tem-se assistido a um aumento exponencial de pedidos de testes séricos de 25-hidroxivitamina D (25-OH-D), a forma de vitamina D predominante

na circulação sanguínea, assim como da prescrição de suplementos orais desta vitamina.¹⁻³ Haverá, no entanto, evidência científica recente que justifique esta alteração da atuação médica? Dada a relação entre a vitamina D e a pele, o dermatologista é um médico frequentemente consultado para esclarecimentos adicionais sobre esta matéria.

Correspondência: Pedro Mendes-Bastos
Rua Mário Botas, Hospital CUF Descobertas.
1998-018 Lisboa, Portugal

E-mail: pmendesbastos@gmail.com

DOI: <https://dx.doi.org/10.29021/spdv.76.4.997>

Recebido/Received

03 Outubro/October 2018

Aceite/Accepted

30 Novembro/November 2018

Artigo de Revisão

A vitamina D é uma pró-hormona, lipossolúvel, que pode ser obtida por fonte dietética ou por síntese cutânea, em resposta à radiação ultravioleta B (UVB), em comprimentos de onda de 290-320 nm.^{1,2,4-6}

A síntese cutânea de vitamina D está dependente de vários fatores, como a latitude (região geográfica), estação do ano, hora do dia, superfície corporal exposta ao sol e duração da exposição, uso de protetor solar, idade e índice de massa corporal.^{1,5} O Verão, baixas latitudes e maior tempo de exposição solar têm sido associados a um menor risco de deficiência de vitamina D. No entanto, é importante realçar que a exposição prolongada e desprotegida ao sol não garante valores adequados desta vitamina, pois a sua produção não tem uma relação linear com o tempo e intensidade da exposição solar. Mais se acrescenta que a exposição prolongada não aumenta a síntese de vitamina D de forma sustentada, mas sim o risco de carcinogénese cutânea, como já está amplamente estabelecido.^{1,5} Relativamente às fontes alimentares, a vitamina D pode ser encontrada em alimentos como o peixe gordo (salmão, sardinhas, arenque, cavala), fígado de peixe, óleo de fígado de bacalhau e, em menores quantidades, no queijo e na gema de ovo. É de salientar que a alimentação, por si só, não é suficiente para garantir níveis adequados de vitamina D, sendo estes obtidos maioritariamente pela conjugação de fonte alimentar e síntese cutânea.^{1,3,5,6}

O principal papel da vitamina D é a regulação da homeostasia do cálcio e fósforo séricos, promovendo a mineralização óssea e contribuindo para o desenvolvimento e manutenção da saúde óssea.^{1,2,6,7} Por este motivo, historicamente a vitamina D tem sido associada a doenças esqueléticas, osteoporose, fraturas e alterações da força muscular. No entanto, é provável que a vitamina D apresente, também, funções com impacto nos sistemas imunitário, cardiovascular e neurológico, através da sua ligação a recetores de vitamina D, presentes em mais de 60 tipos de células.^{4,5,7} Por esse motivo, não é surpreendente que se associe a vitamina D a doenças oncológicas, cardiovasculares, metabólicas, neurológicas, infecciosas, autoimunes e à própria mortalidade.^{4,8}

Os fatores de risco para níveis reduzidos de 25(OH)D são: ingestão diminuída de alimentos ricos em vitamina D, escassa exposição solar, fototipos altos (a maior pigmentação da pele pode reduzir a capacidade de síntese cutânea de vitamina D), síndromes de má absorção, idade avançada, doença inflamatória intestinal, bypass gástrico, indivíduos institucionalizados, obesidade e o consumo de alguns fármacos que diminuem os seus níveis (anticonvulsivantes, terapêutica antirretroviral e corticoterapia sistémica, por exemplo).^{1,8}

RASTREIO

Existem vários métodos disponíveis para determinar os níveis séricos de 25(OH)D. Contudo, um problema associado a este doseamento é a sua reprodutibilidade, uma

vez que existem grandes variações de resultados entre métodos e entre laboratórios, o que torna os testes laboratoriais pouco fiáveis.^{1,2,7,8} Outro fator que pode conduzir a interpretações erradas é a inflamação sistémica, que pode reduzir os níveis de 25(OH)D, atuando desta forma como proteína de fase aguda negativa.¹ Fatores como a estação do ano, a latitude e os comportamentos individuais dos indivíduos podem alterar os níveis séricos de 25(OH)D, não existindo recomendações objetivas que possam ajudar na uniformização destas variáveis relativamente ao melhor momento para realizar a colheita.

A American Society of Clinical Pathology desaconselha o doseamento sérico de vitamina D na população em geral, o que é corroborado pela American Endocrinology Society (AES), que recomenda o rastreio apenas em indivíduos de risco para deficiência de vitamina D (acima referidos). Ao mesmo tempo, a U.S Preventive Services Task Force (USPSTF) concluiu não haver evidência suficiente para recomendar este rastreio a indivíduos assintomáticos (de forma a melhorar o seu estado de saúde).¹⁻³ Outras organizações, como a American Congress of Obstetricians and Gynecologists, American Geriatric Society e National Osteoporosis Foundation, recomendam o rastreio de vitamina D como parte do tratamento da osteoporose ou prevenção de fraturas associadas a queda.¹

Com interesse particular para os dermatologistas destacam-se na literatura duas situações: os doentes sob corticoterapia sistémica prolongada e os doentes com diagnóstico de cancro cutâneo, particularmente melanoma maligno. Os primeiros incluem-se nos grupos de risco para osteoporose, devendo ser rastreados. O American College of Rheumatology atualizou em 2017 as suas *guidelines* de forma a orientar os vários especialistas que utilizam corticoterapia sistémica na abordagem clínica destas situações.⁹

A fotoproteção/fotoevicção são recomendadas como forma de minimizar o risco de cancro cutâneo, quer para a população geral, quer para doentes com história pessoal. O estudo português de Cunha *et al* revelou que 94,2% dos doentes com história pessoal de melanoma em seguimento nesta coorte apresentavam níveis séricos subótimos de vitamina D.⁸ Em doentes com história pessoal de melanoma, dois estudos recentes de boa qualidade apontam para uma relação inversa entre os níveis séricos de vitamina D e a sobrevida geral e a sobrevida relacionada com a doença.^{10,11} Será que a cada novo doente diagnosticado com melanoma deve ser solicitado o doseamento sérico desta vitamina? A evidência existente é ainda insuficiente para recomendações robustas mas alguns especialistas consideram plausível a sua determinação, suplementação e monitorização durante o seguimento destes casos.¹²

EXISTEM NÍVEIS ÓTIMOS DE 25-OH-D?

Não parece existir consenso em relação ao valor abaixo do qual se possa considerar insuficiência/deficiência de vitamina D.

Artigo de Revisão

A AES definiu insuficiência de vitamina D para valores entre 21 e 29 ng/mL e deficiência de vitamina D para valores inferiores a 20 ng/mL, recomendando o tratamento apenas em caso de deficiência de vitamina D, em indivíduos de risco.^{1,2,8} Igualmente, a European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis recomenda níveis de 25-(OH)D superiores a 20 ng/mL para manter uma boa saúde óssea, quer para a população geral, quer para os doentes com osteoporose. Assim, de forma a otimizar a saúde óssea, é recomendada a suplementação, mas também é referido que não existe evidência clara de vantagem nessa prática acima de 20 ng/mL, exceto em idosos frágeis com elevado risco de queda e fratura, sendo recomendado nestes casos um nível sérico mínimo de 30 ng/mL.^{6,13} As normas da Direção Geral de Saúde (DGS) de 2008 são semelhantes, sendo considerado défice para valores abaixo de 20 ng/mL.¹⁵ Já a National Academy of Medicine considera valores séricos de 25(OH)D no intervalo entre 12 e 20 ng/mL como sendo normais e suficientes para a manutenção da saúde óssea, e deficiência de vitamina D para níveis inferiores a 12 ng/mL, nestes casos acarretando risco acrescido de doença óssea. Verificaram, também, que 97,5% dos indivíduos com níveis séricos de 25(OH)D superiores a 20 ng/mL apresentam adequada concentração desta vitamina para a manutenção da saúde óssea.^{2,3}

No contexto europeu, a dose diária recomendada de vitamina D é de 800 UI para indivíduos a partir dos 18 anos, sendo estes valores suficientes para suprir as necessidades de 97,5% da população adulta.^{1,2,6}

Dada a enorme variabilidade condicionada pelos fatores mencionados anteriormente que impactam a produção de vitamina D, não é possível fornecer recomendações gerais para todos os indivíduos em todas as latitudes quanto ao horário ou duração de exposição solar de forma a conseguir níveis séricos adequados desta vitamina.¹⁴

SUPLEMENTAÇÃO

O objetivo da suplementação é atingir e manter níveis ótimos de vitamina D, sem efeitos adversos.⁶ Podem ser utilizadas duas formas de vitamina D: colecalciferol (vitamina D3) e ergocalciferol (vitamina D2), existentes em várias formas de apresentação e dosagens.^{7,8} Segundo as *guidelines* Europeias de suplementação de vitamina D, os valores ótimos variam entre 30 e 50 ng/mol.⁶

É importante referir que o excesso de vitamina D é um fator de risco para nefrolitíase, calcificações dos tecidos moles e lesão cardiovascular e renal.^{2,6,7} Já a intoxicação por vitamina D pode originar sintomas inespecíficos, como anorexia, perda de peso, poliúria e arritmia cardíaca,² sendo que a dose tóxica se situa acima das 2000 UI diárias (doses muito superiores às recomendadas, pelo que estas complicações são pouco frequentes).^{15,16}

Segundo a DGS, é recomendada a suplementação com vitamina D a pessoas com mais de 65 anos de idade, e a mulheres mais jovens, com risco acrescido de osteopénia,

sendo importante alcançar valores superiores a 20 ng/mL.¹⁵ A AES recomenda a suplementação de vitamina D nos casos de deficiência apenas em populações de risco, já mencionadas anteriormente neste texto.¹

A vitamina D deve ser administrada por via oral, em doses de 700 a 800 UI diárias (20 µg). Esta suplementação deve ser evitada em doentes imobilizados, devido ao risco de litíase renal.¹⁵

O primeiro *follow-up* dos níveis séricos de vitamina D deve ser 8 a 12 semanas após o início da suplementação.⁶

Uma revisão da literatura concluiu que não existe evidência suficiente para suportar recomendações universais de suplementação de vitamina D em doenças crónicas em geral, exceto as situações já mencionadas. Da mesma forma, a USPSTF verificou que a evidência é insuficiente para recomendar a suplementação de vitamina D para prevenção de doenças cardiovasculares, oncológicas ou fraturas ósseas, em indivíduos residentes em comunidade, uma vez que este tratamento não diminui os respetivos riscos.¹⁻³ Uma revisão sistemática concluiu que não existem dados suficientes para estabelecer uma ligação direta entre a deficiência de vitamina D e a incidência de doenças autoimunes. É assumido que a suplementação com vitamina D não parece reduzir o risco ou modificar o curso deste grupo de doenças.

De igual forma, não há evidência de que o tratamento de indivíduos assintomáticos, não incluídos nos grupos de risco e com deficiência de vitamina D melhore o seu estado de saúde global.^{1,2}

CONCLUSÃO

Em conclusão, a vitamina D tem, de facto, um papel importante e bem definido na prevenção e no tratamento de doenças ósseas. No entanto, em indivíduos assintomáticos, o rastreio para deteção de níveis baixos desta vitamina não é recomendado, já que não há evidência do benefício da suplementação vitamínica. Da mesma forma, também não há evidência de que o tratamento dos indivíduos com deficiência de vitamina D melhore o seu estado de saúde global ou previna doenças crónicas de uma forma geral. Assim, o rastreio e tratamento desta deficiência só deve ser efetuado em indivíduos com risco acrescido de deficiência de vitamina D e no contexto da abordagem e tratamento da osteoporose ou prevenção de fraturas.

Os doentes dermatológicos sob corticoterapia prolongada devem ser rastreados pois são considerados de risco. Na população específica de doentes com história pessoal de melanoma ou fotoevicção continuada, a evidência é ainda insuficiente para recomendações oficiais de doseamento, suplementação e monitorização desta vitamina.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

Artigo de Revisão

Confidencialidade dos dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Protecção de pessoas e animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Protection of human and animal subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

REFERÊNCIAS

1. LeFevre ML. Screening for Vitamin D Deficiency in Adults: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2015; 162: 133-40. doi: 10.7326/M14-2450.+
2. LeFevre ML, LeFevre NM. Vitamin D screening and supplementation in community-dwelling adults: common questions and answers. *Am Fam Physician.* 2018; 97: 254-60.
3. Lin KW. Vitamin D screening and supplementation in primary care: time to curb our enthusiasm. *Am Fam Physician.* 2018; 97:226-7.
4. Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, Ioannidis JP. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ.* 2014; 348:g2035. doi: 10.1136/bmj.g2035.
5. Silva JM, Teixeira CS, Correia M. Vitamina D e melanoma. *Rev Soc Port Dermatol Venereol.* 2017; 75: 37-41.
6. Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018;175:125-35. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.01.021
7. Vaz-Carneiro A. A Vitamina D na prevenção de doenças crónicas: uma análise baseada na evidência científica. *Acta Med Port.* 2017; 30: 351-3.
8. Cunha N, Campos S, Serrão V. Vitamin D levels in a cohort of Portuguese melanoma patients relate to time of follow-up from diagnosis, sun exposure behaviour, and use of photoprotection. *Eur J Dermatol.* 2018, 28:93-4. doi: 10.1684/ejd.2017.3161.
9. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, Cannon M, Grossman J, Hansen KE, et al. 2017 American College of Rheumatology guideline for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69: 1521-37. doi: 10.1002/art.40137.
10. Fang S, Sui D, Wang Y, Liu H, Chiang YJ, Ross MI, et al. Association of vitamin D levels with melanoma patient outcome after adjustment for C-reactive protein. *J Clin Oncol.* 2016;34:1741-7. doi: 10.1200/JCO.2015.64.1357.
11. Newton-Bishop JA, Davies JR, Latheef F, Randerson-Moor J, Chan M, Gascoyne J, et al. 25-Hydroxyvitamin D2/D3 levels and factors associated with systemic inflammation and melanoma survival in the Leeds melanoma cohort. *Int J Cancer.* 2015; 136:2890-9. doi: 10.1002/ijc.29334.
12. Sondak VK, McIver B, Kanetsky PA. Vitamin D and melanoma: what do we tell our patients? *J Clin Oncol.* 2016;34:1713-4. doi: 10.1200/JCO.2016.66.5240.
13. Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, Bruyère O, Cooper C, Kanis JA, et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr Med Res Opin.* 2013;29:305-13. doi: 10.1185/03007995.2013.766162.
14. Grigalavicius M, Moan J, Dahlback A, Juzeniene A. Daily, seasonal, and latitudinal variations in solar ultraviolet A and B radiation in relation to vitamin D production and risk for skin cancer. *Int J Dermatol.* 2016;55: e23-8. doi: 10.1111/ijd.13065.
15. Direção Geral da Saúde. Circular Informativa nº13/ DSCS/DPCD/DSQC de 01/04/2008- DGS. Lisboa: DGS; 2008.
16. LeBlanc ES, Zakher B, Daeges M, Pappas M, Chou R. Screening for vitamin D deficiency: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2015; 162:109-122. doi: 10.7326/M14-1659.