

Deficiência de Vitamina D e Hiperparatiroidismo

Vitamin D Deficiency and Hyperparathyroidism

Joana Mesquita, Ana Varela, Davide Carvalho

Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Hospital de São João, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Correspondência: *Dra. Joana Mesquita › Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Hospital de São João › Faculdade de Medicina do Porto › Alameda Prof. Hernâni Monteiro › 4200-319 PORTO › joanamesquita1@gmail.com*

Aceitação: *Artigo recebido em 27/10/2010, revisto em 08/12/2010 e aceite para publicação em 15/12/2010.*

RESUMO

A deficiência de vitamina D parece ser bastante frequente, mesmo em adultos saudáveis, o que tem sido atribuído a carências alimentares, baixa exposição solar, diminuição da síntese cutânea de vitamina D com a idade e ao uso de protectores solares. É em geral assintomática pelo que o diagnóstico é bioquímico. Caracteriza-se por níveis diminuídos de calcidiol, podendo associar-se a elevação da paratormona e cálcio sérico normal (muitas vezes no limite inferior da normalidade) ou diminuído. O seu tratamento inclui a normalização e a manutenção dos níveis de calcidiol.

Para além do já referido hiperparatiroidismo secundário, pode verificar-se a coexistência de hiperparatiroidismo primário com a deficiência de vitamina D, o que é particularmente frequente em idosos, e pode passar despercebida.

PALAVRAS-CHAVE

Vitamina D; Hiperparatiroidismo; Cálcio.

ABSTRACT

Vitamin D deficiency is a common problem, even in healthy adults, which has been attributed to diet, low sun exposure, decreased cutaneous synthesis of vitamin D with age and use of sunscreens. It is usually asymptomatic so the diagnosis is biochemical. It is characterized by decreased levels of calcidiol, and may be associated with elevation of serum parathormone and normal calcium (often at the lower limit of normal) or decreased. Its treatment includes normalization and maintenance of calcidiol levels.

In addition to the above secondary hyperparathyroidism, there may be a coexistence of primary hyperparathyroidism with vitamin D deficiency, which is particularly common in the elderly, and may go unnoticed.

KEY-WORDS

Vitamin D; Hyperparathyroidism; Calcium.

INTRODUÇÃO

O cálcio desempenha funções fisiológicas importantes que exigem a manutenção dos seus níveis séricos entre limites estreitos. Para tal existe um conjunto de factores hormonais – vitamina D, paratormona (PTH), calcitonina – que actua no fígado, no rim, no osso e tubo digestivo de forma organizada e complexa.¹

A vitamina D desempenha um conjunto de funções importantes a nível esquelético, mas também na regulação das células hematopoiéticas e na função muscular. A sua actividade imunomoduladora pode ser explicada por também ser sintetizada pelos macrófagos e daí poder observar-se hipercalcemia e elevação dos níveis de calcitriol nalgumas granulomatoses.^{1,2,3} A sua mais importante acção biológica no metabolismo fosfo-cálcico é promover a diferenciação do enterócito e a absorção intestinal de cálcio e fósforo fundamentais para a mineralização óssea.^{1,4,5}

A carência em vitamina D interfere com estes processos, causando por vezes hipocalcemia e hipofosfatemia. Dado que a hipocalcemia estimula a libertação de PTH, esta muitas vezes é mascarada. O hiperparatiroidismo secundário, através das suas acções no osso e no rim, corrige parcialmente a hipocalcemia mas facilita a excreção urinária de fósforo, contribuindo para o aparecimento de hipofosfatemia.^{1,6,7,8} É um problema comum em particular nos idosos.^{3,7,9,10} A adequada exposição solar e a suplementação de produtos lácteos com vitamina D têm procurado minorar este fenómeno.^{11,12}

A PTH é uma hormona hipercalcemian-te. O principal regulador da sua secreção é o cálcio ionizado. O hiperparatiroidismo resulta de um aumento da actividade das glândulas paratiroides, causado por uma alteração intrínseca na produção de PTH, como é o caso do hiperparatiroidismo primário (PHPT) ou do terciário; ou uma alteração extrínseca que afecta a homeostasia

do cálcio, com conseqüente estimulação da libertação da PTH (hiperparatiroidismo secundário).¹³

No que respeita ao hiperparatiroidismo secundário, embora sejam inúmeras as suas causas, poderá destacar-se a insuficiência renal crónica e a deficiência de vitamina D, sendo esta última alvo de análise neste artigo.^{1,13}

VITAMINA D

A vitamina D ou calciferol é um termo que engloba um grupo de compostos solúveis nos lípidos com um esqueleto de 4 anéis de colesterol.¹⁸ Inclui duas formas principais: vitamina D₃ ou colecalciferol e vitamina D₂ ou ergocalciferol.^{1,6,14} A 1,25(OH)₂D ou calcitriol é a forma biologicamente activa da vitamina D. O local de síntese endógena da vitamina D é a pele,^{2,5,11} mas esta pode também ser obtida por meio de ingestão alimentar. Gema de ovo, óleo de peixe e de fígado de bacalhau são possíveis fontes dietéticas desta vitamina que tem sido adicionada ao leite em países desenvolvidos.¹¹ Na pele, o 7-desidrocolesterol está presente em grandes quantidades nas membranas celulares dos queratinócitos da epiderme. Através da acção fotolítica da luz ultravioleta B, o anel β do 7-desidrocolesterol é quebrado formando a pré-vitamina D₃.⁵ Esta é instável, sendo rapidamente isomerizada em vitamina D₃, através da energia térmica.² A síntese de pré-vitamina D₃ geralmente atinge níveis máximos ao fim de algumas horas, sendo esta produção dependente de quantidade de energia UVB (latitude, estação, hora do dia, nuvens), quantidade de pele exposta, duração da exposição e tipo de pele, estando limitada a 10000-20000UI/dia.⁵ Quando há uma exposição excessiva aos raios ultravioleta ocorre um desvio para formação de produtos biologicamente inactivos.^{1,2}

No homem, a vitamina D₂ tem potência biológica semelhante à vitamina D₃. Ambas são convertidas no fígado em 25-hidroxivi-

tamina D (25(OH)D), também chamada de calcifediol ou calcidiol e, posteriormente, são convertidas nos rins (túbulos proximais) em 1,25-diidroxivitamina D (1,25(OH)₂D), também chamada de calcitriol através da 25(OH)D-1 α -hidroxilase.^{1,6,14} Na circulação, ambas são principalmente transportadas por uma α -globulina sintetizada no fígado, a proteína transportadora de vitamina D (DBP).¹

Os avanços na cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas (LC/MS) permitiram a determinação directa da 25(OH)D no soro humano. Este teste mede quantitativamente a 25(OH)D₂ e a 25(OH)D₃ individualmente, sendo os níveis de 25(OH)D o somatório das duas formas.⁶

ACÇÕES DA VITAMINA D

A vitamina D exerce a maioria das suas acções através do receptor nuclear da vitamina D (VDR)^{1,3,4} que está largamente distribuído por todo o organismo. Ao ligar-se ao seu receptor inicia uma série de eventos que afectam a proliferação e diferenciação celulares, a inflamação, o sistema imune, e o sistema endócrino (incluindo a homeostasia do fósforo e do cálcio,⁴ a insulinoresistência,^{2,4,5} a obesidade² e o metabolismo lipídico) e o sistema renina-angiotensina, o que pode ter implicações no desenvolvimento da hipertensão arterial e na progressão da nefropatia diabética.⁴

Existem mais de 800 genes humanos que podem ser regulados pelo receptor da vitamina D₄ e esta é reconhecida não só pela sua importância para o metabolismo ósseo, mas também por poder reduzir o risco de neoplasias^{1,3,6,9,15} (por exemplo, carcinoma da próstata, cólon, mama,^{3,4,5} pulmão, linfoma,⁴ melanoma),¹⁴ doença cardiovascular,^{4,5,6,9,15} doenças auto-imunes,^{5,6,9} outras doenças crónicas como a diabetes mellitus^{3,4,5,14} e a dor crónica,⁴ infecções,^{2,4} bem como ser importante no funcionamento neuro-muscular^{6,8,9} e na mortalidade global.²

HOMEOSTASIA MINERAL

A principal função dos metabolitos da vitamina D é a regulação da homeostasia do cálcio e do fósforo, em conjunto com a PTH,¹ actuando no tracto gastro-intestinal (acção primordial), no osso, e no rim,^{1,5} estimulando, respectivamente, a absorção intestinal de cálcio^{1,4,15} (sobretudo no duodeno e no jejuno),¹⁶ a sua mobilização da matriz óssea^{1,4,15} e a sua reabsorção renal¹⁵ através do epitélio (papel que permanece controverso).¹

A produção de 1,25(OH)₂D no rim a partir de 25(OH)D por acção da 1-hidroxilase é estimulada pela PTH^{1,2,3} e pelo IGF-I (factor de crescimento tipo insulina I) e é inibida pelo FGF23 (factor de crescimento derivado do fibroblasto)^{1,2} e níveis elevados de cálcio^{1,3} e fosfato. O FGF23 ou fosfatona é produzida no osso, pelos osteócitos,² e noutros tecidos e é regulada pelos níveis séricos de fosfato. Inibe a produção de vitamina 1,25(OH)₂D e bloqueia a reabsorção renal de fósforo sérico. O cálcio inibe a 1-hidroxilase, inibe a secreção de PTH e diminui a produção de 1,25(OH)₂D. O fosfato estimula a FGF23 e inibe a produção de hormona de crescimento pela hipófise, levando à diminuição da produção de IGF-I.¹ Por seu lado, a 1,25(OH)₂D exerce efeito de retroregulação negativa na produção de PTH, quer directamente, quer pela elevação do cálcio.³ Além disso a 1,25(OH)₂D inibe a sua própria síntese e estimula a produção de 24,25(OH)₂D, que é um produto terminal do catabolismo 25(OH)D e 1,25(OH)₂D.¹

Quando ocorre uma diminuição transitória do cálcio, a PTH sérica aumenta, o que estimula a libertação de cálcio e fosfato pelo osso e a retenção de cálcio pelos rins, acompanhada de fosfatúria. Por seu lado, o aumento da PTH, juntamente com a diminuição do cálcio e fósforo séricos, leva à síntese renal de 1,25(OH)₂D, o que aumenta a absorção de cálcio intestinal e aumenta ainda mais a reabsorção óssea.¹

Há também produção extra-renal de 1,25(OH)₂D^{1,3,12} em macrófagos e queratinó-

citosa estimulada por citocinas como o interferon gama e o factor de necrose tumoral alfa^{1,3} o que explica a hipercalcemia e níveis elevados de 1,25(OH)₂D em doentes com sarcoidose, linfomas e outras doenças granulomatosas.¹

A 25(OH)D sérica é o barómetro do estado da vitamina D (deficiência, insuficiência, suficiência ou intoxicação)^{2,6,12} e constitui a principal forma circulante de vitamina D,^{6,12} ou seja, é o metabolito da vitamina D mais estável no soro humano, o que parece resultar da maior afinidade desta para a DBP e outros membros da superfamília da albumina,² apresentando uma semi-vida de cerca de 2-3 semanas.^{6,12} Resulta do somatório da vitamina ingerida e da produzida por exposição solar. A 1,25(OH)₂D, embora seja a forma activa da vitamina D, não fornece informação acerca do estado da vitamina D e frequentemente está normal ou até elevada devido ao hiperparatiroidismo secundário associado à deficiência desta vitamina^{6,12} que leva ao aumento da actividade 1-hidroxilase.¹ Outras razões para o seu doseamento ser inadequado são a sua semi-vida em circulação de 4-6 horas^{6,12} e os seus níveis séricos serem cerca de 1000 vezes inferiores aos de 25(OH)D.^{2,6,12}

De notar que uma distinção importante entre os sistemas vitamina D-hormona (reguladora do homeostasia mineral) e vitamina D-citoquina (sintetizada pelos monócitos-macrófagos, actuando de forma intracrina para modular a resposta imune aos agentes microbianos invasores) é que se houver défice de 25(OH)D, tal como já foi referido, há estimulação da 1-hidroxilase renal para produzir 1,25(OH)₂D devido ao hiperparatiroidismo secundário, enquanto a 1-hidroxilase extra-renal leva a diminuição da produção de 1,25(OH)₂D.²

Não há consenso no que respeita o intervalo de normalidade para a vitamina 25(OH)D.^{6,8} A maioria dos especialistas concorda que uma 25(OH)D < 20 ng/mL (50 nmol/L) é considerada deficiência de vitamina D, enquanto uma 25(OH)D de 20-30 ng/mL (50-75 nmol/L) é considerada insu-

ficiência.^{6,2,9} O próprio limite superior da normalidade tem sido questionado, tendo em conta, por exemplo, que nadadores salvadores que estão muito expostos ao sol tipicamente têm níveis de 100-125 ng/mL e não há nenhum caso descrito de intoxicação por vitamina D resultante da exposição solar.⁶

DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D

Estima-se que até 36% dos adultos saudáveis tenham níveis inadequados de vitamina D, com percentagens mais elevadas nos idosos e doentes hospitalizados.⁷ A deficiência de vitamina D constitui um problema em todos os grupos etários,¹⁰ em todo o mundo,^{10,14,17} mesmo em climas com sol¹² e está a agravar-se.² Os factores de risco são dieta pobre em vitamina D, exposição solar inadequada,^{1,14,15,18,19} trabalho em meios fechados,^{14,19} idade superior a 65 anos, amamentação exclusiva, sedentarismo,⁹ malabsorção intestinal,^{3,11} obesidade,^{2,3,9} parto prematuro, pigmentação da pele,³ fármacos (como anti-epilépticos^{1,9} e glucocorticoides),⁹ factores étnicos e culturais.¹⁸

1 – IDADE

Os idosos têm elevada prevalência de carência de vitamina D, que pode ultrapassar os 75% nos residentes em lares.³ Tal pode dever-se a vários factores: menor produção cutânea de vitamina D com a idade,^{3,7,8} reservas de vitamina D diminuídas com a idade, especialmente no Inverno,⁸ e ingestão diminuída (50% das mulheres idosas consomem menos de 137 UI/dia de vitamina D e quase 25% consomem menos de 65 U/dia).⁸

2 – TIPO DE PELE

A eficiência da síntese de vitamina D pela pele depende do número de fotões UVB que penetram na epiderme. Um aumento na pigmentação cutânea absorve os fotões UVB e pode diminuir marcadamente a produção de vitamina D₃ em mais de 90%.¹⁸

Assim, indivíduos com pele clara podem

sintetizar vitamina D suficiente com 10-15 minutos de exposição solar dos braços, mãos, face e/ou costas cada dia, sem protector solar, desde que as condições solares e/ou índice UV sejam satisfeitas. Esta exposição permite atingir as necessidades diárias de 400-1000UI. Por seu lado, indivíduos de pele escura requerem exposição UVB mais prolongada.¹⁴

3 – EXPOSIÇÃO SOLAR

Está bem estabelecido que a latitude, a época do ano e a altura do dia exercem influência considerável na produção cutânea de vitamina D₃.¹² Os níveis de 25(OH)D têm variação sazonal, com valores mais altos e mais baixos, respectivamente no fim do Verão e no fim do Inverno.⁵ Durante o Verão, a luz solar é capaz de produzir vitamina D₃ das 7 às 17 horas, com um pico de produção de pré-vitamina D₃ às 12:30 horas.¹²

Outros factores, como o uso de protector solar, a quantidade de melanina da pele, o tipo de roupa que se usa, bem como outras situações que reduzem a exposição UVB cutânea diminuem a produção desta vitamina.¹² Assim, por exemplo, a institucionalização¹ e a poluição atmosférica podem reduzir os níveis de UVB efectivos.¹⁸ Por seu lado, o uso de cremes protectores solares que impedem a porção UV da luz solar de atingir as camadas inferiores da epiderme também podem contribuir para a deficiência de vitamina D.¹ Por exemplo, o uso dum protector solar factor 15 (aplicado adequadamente) reduz a síntese de pré-vitamina D em mais de 99%.⁵

4 – LATITUDE

Na Europa, os níveis séricos de 25(OH)D são mais elevados nos países do norte do que do sul, ou seja, há uma relação positiva com a latitude, contrariamente ao que seria de esperar³ se tivéssemos em conta a intensidade da luz solar que tende a ser menor quanto maior a latitude.¹ Isto pode dever-se a maior exposição solar, pele mais clara e maior uso de multivitamínicos nos países do norte, comparativamente aos países mediterrânicos.³

5 – MALABSORÇÃO

Indivíduos com patologia do intestino delgado, doenças pancreáticas, doenças biliares, submetidos a gastrectomia parcial ou a cirurgia de bypass têm uma capacidade reduzida de absorver vitamina D da dieta.⁵

6 – ALIMENTAÇÃO

A vitamina D é uma vitamina lipossolúvel que está presente de forma natural em poucos alimentos,^{12,14,18} mas por vezes é adicionada como suplemento.¹⁴ Esta pode ser encontrada no leite fortificado,¹¹ nos peixes gordos, como o salmão,² no óleo de fígado de bacalhau^{11,20} e em menor extensão nos ovos.¹¹ Nos Estados Unidos da América, o leite é fortificado com vitamina D₂ ou vitamina D₃. Noutros locais, a fortificação é dos cereais e do pão.¹¹

7 – FÁRMACOS

O uso de anti-epilépticos e/ou outros fármacos que afectam o metabolismo da vitamina D podem levar à sua carência.⁹ Por exemplo, os glicocorticoides suprimem a inflamação e subsequentemente a actividade 1 α -hidroxilase e antagonizam a acção da 1,25(OH)₂D.¹ Por seu lado, fármacos, como a fenitoina e o fenobarbital, activam o catabolismo da vitamina D e dos seus metabolitos.¹

8 – OBESIDADE

A deficiência de vitamina D é frequente na obesidade,^{21,22} mesmo antes da cirurgia bariátrica,²¹ recomendando-se monitorizar por rotina os níveis de 25(OH)D nos obesos, para implementar a suplementação com esta vitamina, sempre que necessário.²²

As suas causas não estão bem esclarecidas. Foi proposto que se deve a aumento do clearance da vitamina a partir do soro²¹ e aumento do armazenamento desta vitamina pelo tecido adiposo,^{16,21,22} atendendo a que se trata de um vitamina lipossolúvel.² Além disso, após exposição corporal UVB, os obesos aumentam menos de 50% os níveis de 25(OH)D comparativamente aos indivíduos magros.²³ Outras explicações são

a exposição solar limitada,^{16,21} o consumo inadequado desta vitamina²² e a redução da síntese hepática de 25(OH)D por parte de um fígado funcionalmente comprometido pela esteatose. Também foi sugerido que há redução da biodisponibilidade da vitamina D a partir das reservas cutâneas e da dieta.²¹

Por seu lado, a carência de vitamina D pode, por si mesma, aumentar o peso corporal, pelo que mutações do VDR ou da 1 α -hidroxilase têm o efeito oposto, prevenindo a acumulação de gordura abdominal e o ganho de peso.² De facto, o défice de vitamina D leva a hiperparatiroidismo secundário com consequente estimulação da 1 α -hidroxilase renal, mantendo os níveis de 1,25(OH)₂D normais até o substrato 25(OH)D no sangue ser menor que 4ng/mL. O receptor da vitamina D pode causar aumento da massa gorda, por mecanismos ainda desconhecidos. Por seu lado, esse aumento, faz com que haja maior volume de distribuição de vitamina D, surgindo um ciclo vicioso que agrava ainda mais a sua deficiência. Actualmente alguns dados sugerem que a leptina medeia uma retroregulação negativa que interrompe este ciclo de acumulação de gordura. O aumento da massa gorda associa-se a aumento da leptina sérica derivada do tecido adiposo. Esta pode inibir a expressão do gene e a actividade da 1 α -hidroxilase no rim e/ou no tecido adiposo.²

Além da obesidade, também a cirurgia bariátrica pode aumentar o risco de carência de vitamina D.¹⁶ Muitos estudos não encontram uma mudança significativa no estado desta vitamina após cirurgia,²¹ mas os resultados são contraditórios. Outros estudos mostram que pode haver agravamento da deficiência de vitamina D pós-operatoriamente, mesmo com suplementação desta vitamina e de cálcio, ou seja, não é corrigida pela perda de peso significativa após a cirurgia da obesidade e pode ainda ser exacerbada pela malabsorção acompanhante.²¹ Por exemplo, a cirurgia de bypass gástrico em Y de Roux associa-se a esta deficiência devido à malabsorção induzida pelo rearranjo anatómico

associado, potencialmente exacerbado pela dieta pós-operatória.¹⁶ Além disso, os níveis de cálcio e vitamina D diminuem após cirurgia bariátrica e desenvolve-se um hiperparatiroidismo secundário.¹⁶ A PTH aumenta a produção de 1,25(OH)₂D, por estimulação da 1 α -hidroxilase,¹² levando a uma retroregulação negativa na produção hepática de 25(OH)D, o que, potencialmente, pode agravar a deficiência desta vitamina.^{12,16} Por outro lado, outros estudos demonstraram que os níveis de 25(OH)D podem subir significativamente nos doentes extremamente obesos após a cirurgia de bypass intestinal que induz uma redução rápida na massa gorda,² com consequente aumento da biodisponibilidade de vitaminas lipossolúveis, incluindo vitamina D. Adicionalmente, doentes anteriormente com obesidade mórbida podem aumentar a exposição solar nomeadamente por maior mobilidade e auto-confiança após a perda de peso.¹⁶

Não há dados congruentes sobre as necessidades de vitamina D em doentes submetidos a cirurgia bariátrica.²¹ Uma vez que os obesos respondem à produção cutânea e vitamina D oral de forma menos eficiente do que os indivíduos com peso normal, será necessário administrar uma dose desta vitamina que ultrapasse a limitação da malabsorção.²¹ Aliás, a deficiência de vitamina D tende a persistir nos doentes sob suplementação¹⁶ com doses de por exemplo 800UI,²¹ o que sugere que esta população requer doses significativamente maiores do que é tipicamente recomendado.¹⁶

O diagnóstico de deficiência de vitamina D passa muitas vezes despercebido, porque os sinais e sintomas são inespecíficos e desenvolvem-se lentamente. Podem incluir fadiga,¹⁸ fraqueza muscular proximal,^{1,9,18} dores musculares, dores ósseas, por exemplo no fundo do dorso, pelve ou extremidades inferiores ou quando se aplica pressão no esterno ou tibia.⁹ A deficiência de vitamina D também pode ser reconhecida em indivíduos com aumento do risco de quedas, perturbação da função física⁹ e aumento do

risco de fracturas.¹⁸

A deficiência grave de vitamina D em crianças resulta no raquitismo, enquanto nos adultos pode precipitar/perpetuar osteopenia e osteoporose, ou causar osteomalácia.¹⁸ Contudo, actualmente, a deficiência manifesta de vitamina D, caracterizada por hipocalcemia, hipofosfatemia e raquitismo ou osteomalácia, é rara, mas a deficiência subclínica é muito frequente e pode contribuir para o desenvolvimento de osteoporose.⁸

Necessidades de vitamina D

Há autores que defendem que as necessidades diárias de vitamina D são de cerca de 400UI,^{1,14} sendo 1 unidade internacional equivalente a 0,025µg de vitamina D,¹ mas outros dizem que estarão próximas de 800^{8,20} a 1000UI/dia.^{8,14} Aliás, alguns estudos em adultos apontam para que uma suplementação de 700-800UI/dia se associa a menor taxa de quedas e fracturas.⁹

A Academia Americana de Pediatria recomenda que as crianças tenham uma ingestão de vitamina D de pelo menos 400UI/dia, a partir da dieta e dos suplementos, para prevenir a sua deficiência.⁹ Note-se que se recomenda administrar suplementos às crianças que são exclusivamente alimentadas pela amamentação, porque o leite humano é pobre nesta vitamina.¹¹

De notar que a maior parte dos multivitamínicos²³ e dos leites de fórmula contêm 400UI de vitamina D.¹¹

É ainda de referir que não se justifica fazer o rastreio dos níveis de 25(OH)D na população geral.⁸ Se um indivíduo aparentemente saudável estiver preocupado com a possibilidade de insuficiência desta vitamina, a escolha lógica é a suplementação de vitamina D oral cerca de 800⁸ a 1000UI/dia,²³ sobretudo nos meses de Inverno, uma vez que independentemente dos níveis de 25(OH)D, o risco de toxicidade com esta dose é negligenciável. Não há, pois, vantagem em monitorizar rotineiramente os níveis séricos de 25(OH)D, uma vez que tal tem custos muito mais elevados do que a suplementação diária de acordo

com as recomendações gerais. Contudo, a sua determinação parece fazer sentido em casos de sinais/sintomas inexplicados consistentes com défice/toxicidade pela vitamina D.²³ Alguns autores defendem que este rastreio se justifica em institucionalizados,^{5,8} indivíduos com evicção do sol, refugiados,⁵ condições de malabsorção (por exemplo, doença celíaca),^{5,8} áreas de elevada prevalência de deficiência de vitamina D,⁵ indivíduos em que se considera fazer tratamento da osteoporose,^{2,5,8} obesos,² indivíduos com dor musculoesquelética idiopática crónica ou grávidas, sobretudo se forem de raça negra.⁵

A DGS (Direcção Geral de Saúde) publicou em Abril de 2008 uma Circular Informativa que aconselha a suplementação de vitamina D em idosos com mais de 65 anos numa dose de 700-800UI/dia. No entanto, salienta que os suplementos de cálcio e vitamina D não substituem o tratamento com anti-osteoporóticos (bifosfonatos, ranelato de estrôncio, teriparatide). Nas pessoas idosas com idade superior a 65 anos com osteoporose recomenda-se, pois, a combinação de suplemento de cálcio e vitamina D ao tratamento com fármacos anti-osteoporóticos.²⁴

Tratamento da deficiência de vitamina D

O objectivo do tratamento é a normalização dos níveis de vitamina D,⁹ bem como das manifestações clínicas, bioquímicas e radiológicas, sem produzir hipercalcemia, hiperfosfatemia, hipercalciúria, nefrolitíase ou calcificação ectópica.¹

Em termos gerais, o tratamento da insuficiência/deficiência de vitamina D tem duas fases: restauração dos níveis de 25(OH)D para valores superiores a 30ng/mL e manutenção destes neste intervalo.^{2,5} Nos indivíduos com absorção normal, por cada 100U/dia de vitamina D₃, há um aumento de cerca de 1ng/mL na concentração sérica de 25(OH)D.^{8,23}

Há vários regimes para o tratamento da deficiência/insuficiência de vitamina D,

sendo que a frequência das doses parece ser menos importante do que a quantidade cumulativa.⁸ Um possível tratamento da deficiência de vitamina D é a administração inicial de 50000UI de vitamina D₂ ou D₃ oral 1 vez/semana, durante 6-8 semanas^{8,9} e, posteriormente, 800-1000UI de vitamina D₃ diariamente,^{8,9} a partir da alimentação e/ou suplementos.⁹ Por seu lado, a insuficiência requer tratamento com 800-1000UI de vitamina D₃ diariamente. Isto causa elevação da 25(OH)D para valores de 30ng/mL num período de 3 meses, mas muitos indivíduos necessitam de doses maiores.⁸ Se considerarmos o grupo das crianças, a deficiência de vitamina D pode ser tratada com doses diárias de 1000-5000UI orais durante 2-3 meses. Doses semanais de 50000UI durante 6 semanas parecem ser igualmente eficazes. Por seu lado, nas grávidas, doses semanais de carga não foram adequadamente estudadas, pelo que quer no défice, quer na insuficiência, a reposição deve ser mais lenta, com 800-1000UI de vitamina D₃ diariamente.⁸ Há quem opte por usar 3000-5000UI/dia durante 6-12 semanas em adultos, 1000UI/dia em crianças com menos de 1 mês, 3000UI/dia em crianças entre 1-12 meses e 5000UI/dia em crianças com mais de 12 meses, para normalizar as reservas de vitamina D.⁵ Outros autores advogam que a deficiência nutricional de vitamina D responde a doses orais de 2000-4000U de vitamina D/dia durante vários meses, seguida de doses de substituição de 800U/dia.¹

Nos estados de malabsorção, as doses orais e duração do tratamento dependem da capacidade absorptiva desta vitamina, podendo ser necessárias doses superiores a 10000-50000UI/dia em doentes com gastrectomia ou malabsorção.⁸

Os níveis séricos de 25(OH)D devem ser avaliados cerca de 2^o a 3 meses depois do início do tratamento, podendo ser necessário ajustar-se as doses.^{8,20} Se os valores pretendidos não tiverem sido atingidos, o doente deve receber um segundo curso de 8 semanas de ergocalciferol.⁹ O tempo ideal

para reavaliar os níveis séricos não está bem definido, mas se não se atingir um valor >30ng/mL, o mais provável é a não aderência ao tratamento ou a malabsorção.⁹ Geralmente, doses de suplementação até 800UI não necessitam de follow-up da calcemia.²⁵

De referir ainda, que a vitamina D deve ser suplementada com 1000/1200mg^{1,8,20} a 3000mg de cálcio elementar por dia,¹ podendo o cálcio ser encontrado nos alimentos e nos suplementos dietéticos.²⁰

Os sinais e sintomas de deficiência de vitamina D são rapidamente abolidos pelo aumento dos níveis de 25(OH)D por suplementação ou exposição UV.²³ Além disso, esta suplementação pode normalizar a remodelação óssea, bem como reduzir o risco de fracturas e de quedas.²⁶

Qual a melhor forma de tratar a deficiência de vitamina D?

Existem múltiplas preparações de vitamina D e dos seus metabolitos para o tratamento da deficiência de vitamina D. Normalmente usa-se a vitamina D, em vez dos seus metabolitos, uma vez que é mais barata. As duas formas disponíveis de suplementos são a D₂ e a D₃.^{5,8} que diferem nas cadeias laterais: a primeira tem um grupo metil no C24 e uma ligação dupla entre C22 e C23.^{1,14} Estas alterações estruturais da D₂ actuam como inibidoras e atrasam a sua transformação metabólica no corpo.¹⁴ Em termos comerciais, a vitamina D₂ é mais acessível,¹⁴ constituindo a principal forma de vitamina D disponível para propósitos farmacêuticos além dos suplementos dietéticos,¹ e é mais barata de se produzir, o que pode ser importante para a fortificação em larga escala.¹⁴ Alguns estudos apontam para que a segunda aumenta os níveis séricos de 25(OH)D de forma mais eficiente do que a primeira.^{1,2,4,8} Outros estudos mais recentes não mostram diferença entre estas duas formas.^{2,23}

É no entanto de referir, que em casos de malabsorção, em que a deficiência de vita-

mina D não está a responder ao tratamento com doses adequadas desta vitamina, poder-se-á optar pelo uso de metabolitos hidroxilados desta,^{1,8} uma vez que são mais prontamente absorvidos.⁸ Justifica-se ainda usar estes metabolitos se o metabolismo da vitamina D for anormal, como no caso de doença hepática ou doença renal.⁸ Assim, pode-se, por exemplo, recorrer ao calcidiol na doença hepática, ou ao calcitriol na IRC,⁸ sendo que quando se usa este último

como suplemento, os níveis de 25(OH)D não indicam o estado clínico da vitamina D. Existe ainda o diidrotaquisterol (DHT) que equivale a 1(OH)D, necessitando da hidroxilação 25 para ser activo. Pode ser usado nos distúrbios em que se usa o calcitriol.⁸ É ainda de realçar que o calcitriol não é uma terapêutica adequada para doentes com défice de vitamina D, devido à provável necessidade de outros metabolitos desta vitamina no tratamento do osso raquítico.¹

TABELA 1: Metabolitos da vitamina D

Metabolitos da Vitamina D	Semi-vida
Vitamina D	1-3 meses ¹
Calcifediol	2-3 semanas ⁸
Calcitriol	4-6 horas ^{6,8,12}
DHT	1-4 semanas ¹

INTOXICAÇÃO POR VITAMINA D

A dose de vitamina D necessária para causar toxicidade varia entre os doentes, reflectindo diferenças na absorção, armazenamento e metabolismo desta, bem como a resposta dos tecidos alvo aos metabolitos activos. Por exemplo, um idoso é provável que tenha redução do transporte intestinal de cálcio e diminuição da produção renal de 1,25(OH)₂D, pelo que é capaz de tolerar diariamente 50000-100000 unidades de vitamina D.¹

Há autores que defendem que a intoxicação por esta vitamina não ocorre até os níveis 25(OH)D do sangue serem superiores a 150-200ng/mL.^{5,6,25} De facto, é de notar que apesar do corpo humano ser extremamente eficiente a produzir vitamina D,¹⁴ indivíduos com exposição solar excessiva não sofrem de intoxicação,^{14,23} o que pode, no entanto, ocorrer se a suplementação desta vitamina for excessiva.¹⁴ São vários os factores que contribuem para a protecção contra a toxicidade da 25(OH)D endógena: em períodos de excesso de vitamina D esta é armazenada no tecido adiposo,^{9,21} sendo provavelmente libertada deste tecido numa taxa muito inferior ao que acontece para os

triglicérides.²¹ Por outro lado, a exposição prolongada ao sol acarreta conversão reversível de pré-D₃ a lumisterol e taquisterol.¹ Por fim, é ainda de referir que a DBP circula numa concentração cerca de 50 vezes maior do que a concentração total de metabolitos da vitamina D (excesso de capacidade de ligação) e tem grande afinidade de ligação para estes, mantendo a sua concentração em níveis baixos.¹

A hipervitaminose D diagnostica-se por níveis de 25(OH)D séricos elevados,¹ superiores a 150ng/mL, associados a hipercalcemia, hipercalcúria^{6,8} e muitas vezes hiperosfatemia.⁶ A hipercalcúria precede a hipercalcemia.⁵ Por seu lado, os níveis de 1,25(OH)₂D livres, e biologicamente activos, tendem a estar elevados, por deslocação da DBP pela 25(OH)D. Assim, as concentrações elevadas de 1,25(OH)₂D livre e os efeitos biológicos intrínsecos da concentração elevada de 25(OH)D levam a aumento da absorção de cálcio intestinal e à reabsorção óssea.¹ Paradoxalmente, o excesso de 1,25(OH)₂D pode inibir a mineralização óssea normal, levando ao aparecimento de osteomalácia, o que pode ser percebido no contexto da acção da vitamina D no processo de diferen-

ciação osteoblástica, em que o excesso de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ pode perturbar este processo.¹

Os sinais e sintomas de toxicidade por vitamina D incluem fraqueza, letargia,¹ cefaleias, náuseas^{1,9} e/ou vômitos, paladar metálico, pancreatite,⁹ poliúria, desidratação, uremia pré-renal, calcificação ectópica, particularmente nos rins (nefrolitíase e nefrocalcinose), mas também noutros locais como os vasos sanguíneos, o coração, os pulmões e a pele.¹

O tratamento passa pela retirada da vitamina D,^{1,23} reidratação, redução da ingestão de cálcio e administração de glicocorticoides, que antagonizam a capacidade da $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ estimular a absorção de cálcio intestinal.¹ Note-se que o excesso de vitamina D é eliminado do corpo lentamente (semanas a meses), pelo que o tratamento é prolongado.¹

HIPERPARATIROIDISMO PRIMÁRIO (HPTP)

O HPTP é a causa mais frequente de hipercalcemia,^{1,13} tendo maior incidência nas mulheres pós-menopáusicas.^{13,14,26} É mais frequente nas mulheres do que nos homens, com uma relação 2 para 1, sendo a razão perto de 1 para indivíduos com menos de 40 anos e até cerca de 5 para indivíduos com mais de 75 anos. No que respeita à sua prevalência é de cerca de 1-21/1000 e a incidência é de 27-30/100000 pessoas/ano, dependendo da população estudada e dos métodos de detecção usados.¹³

Entre os sinais/sintomas clássicos de hiperparatiroidismo podem referir-se fundamentalmente os que resultam da hipercalcemia como a fadiga, letargia, depressão, perda de memória, psicose, neurose, alterações da personalidade, miopatia proximal, obstipação, náuseas, vômitos, litíase renal, nefrocalcinose, poliúria, polidipsia, uremia, osteoporose, osteíte fibrosa cística, diminuição do intervalo QT e bradicardia.⁵ Contudo, a doença assintomática é comum,^{13,26} podendo algumas vezes existir manifestações não clássicas

inespecíficas como a fadiga, a dificuldade cognitiva e a perturbação do sono, o que além de ser subjectivo é difícil de quantificar.¹⁴ Nos países em que se faz o rastreio sistemático através do doseamento por rotina do cálcio sérico, a doença grave com litíase renal e a doença óssea metabólica são, pois, menos frequentes do que há 20-30 anos atrás.¹³

Bioquimicamente, o HPTP diagnostica-se por níveis de cálcio elevados ou normais-altos e elevação inapropriada da PTH (cálcio sérico total $\geq 10,2\text{mg/dL}$; PTH intacta $> 80\text{pg/mL}$).¹⁴

Etiologicamente, o adenoma paratiroideu isolado constitui a causa mais frequente de PHPT (75-85%),¹³ a hiperplasia primária das paratiroides ocorre em cerca de 15%¹ e o carcinoma é raro (1-2%).^{1,13}

De acordo com as recomendações para abordagem do PHPT assintomático, estabelecidas no 3º Workshop Internacional de 2008, recomenda-se cirurgia (paratiroidectomia) se idade < 50 anos, cálcio sérico total $> 1\text{mg/dL}$ acima do limite superior de normalidade, depuração da creatinina calculada $< 60\text{mL/min}$, pontuação $T < -2,5$ na densitometria óssea (coluna lombar, anca, colo do fémur ou 1/3 distal do rádio) e/ou fractura de fragilidade prévia. É ainda referido que se existirem sinais ou sintomas da doença, a cirurgia está indicada.²⁷ De facto, a cirurgia é o único tratamento definitivo para normalizar o cálcio e a PTH,⁷ usando-se cada vez mais a paratiroidectomia minimamente invasiva.¹³ Cerca de 95% dos doentes ficará curado com a cirurgia inicial.⁷ Em alternativa, quando não há indicação cirúrgica ou o doente a recusa, pode recorrer-se ao tratamento médico com bifosfonatos, terapêutica hormonal de substituição (estrogénios), moduladores selectivos dos receptores dos estrogénios ou calcimiméticos.^{13,27,28} Neste caso, é importante o adequado seguimento dos doentes que deve incluir a determinação do cálcio e da creatinina séricos anualmente, bem como realização de uma densitometria óssea a cada 1-2 anos,²⁷ além da avaliação clínica periódica.

HIPERPARATIROIDISMO SECUNDÁRIO À DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D

Estudos em indivíduos saudáveis detetam uma frequência de hiperparatiroidismo secundário de cerca de 1-2%, sendo as causas mais frequentes a baixa ingestão de cálcio e níveis baixos de 25(OH)D.¹³ A idade contribui de forma independente para a elevação da PTH. Nos idosos tende a haver diminuição da ingestão de cálcio e de vitamina D, redução da exposição solar, diminuição da produção cutânea de vitamina D₃, bem como da produção renal de 1,25(OH)₂D. Também tende a haver diminuição da absorção intestinal de cálcio, redução da função tubular renal, redução da resposta renal à PTH e redução da capacidade da 1,25(OH)₂D estimular a absorção do cálcio.²⁵

Bioquimicamente, o hiperparatiroidismo secundário à deficiência de vitamina D caracteriza-se por concentrações de cálcio geralmente normais ou no limite inferior de normalidade (raramente diminuídas) e PTH moderadamente elevada, devendo normalizar com a correção desta vitamina.⁸ Há, pois, uma correlação negativa significativa entre a PTH e a 25(OH)D.¹⁸ À medida que um indivíduo se torna deficiente em vitamina D, há diminuição da absorção intestinal de cálcio, o que reduz o cálcio ionizado transitoriamente.^{2,6,7} Este sinal é reconhecido pelo sensor de cálcio das paratiroides para aumentar a produção e a secreção de PTH.^{2,6} Outro factor que contribui para o aumento da secreção de PTH são os níveis séricos diminuídos de 1,25(OH)₂D.³ Uma ingestão baixa de cálcio na dieta pode ainda amplificar mais a resposta das paratiroides à insuficiência de vitamina D.¹⁸ A PTH estimula, então, a conversão de 25(OH)D em 1,25(OH)₂D, mantendo a absorção intestinal de cálcio, mas agravando ainda mais o défice de vitamina D.¹⁸ Quando a calcemia normaliza, o eixo 1,25(OH)₂D:PTH é desligado pela libertação de FGF23 a partir do osso.² Contudo, quando

os níveis de 25(OH)D estão substancialmente reduzidos (4,4ng/mL), não há substrato suficiente para a conversão em 1,25(OH)₂D, mesmo com elevadas concentrações de PTH, pelo que a absorção de cálcio diminui.⁸ Os níveis de PTH começam a estabilizar no seu nadir quando os níveis de 25(OH)D estão entre 30-40ng/mL.⁶ Há uma variabilidade inter-individual na resposta da PTH à suplementação com vitamina D que deve ser considerada.²⁵

No que respeita às consequências do hiperparatiroidismo secundário associado à deficiência de vitamina D, poderá dizer-se que são nefastas para o osso. Este mobiliza minerais a partir do esqueleto e leva a aumento da perda óssea e aumento do risco de fracturas.¹⁸ Também causa fosfatúria, resultando em níveis séricos de fósforo baixos ou normais-baixos. Sem um produto fosfo-cálcio adequado, a mineralização da matriz de colagénio está diminuída, levando aos sinais clássicos de raquitismo nas crianças e osteomalácia nos adultos.¹⁸

Assim, globalmente pode dizer-se que a deficiência de vitamina D acarreta um aumento do risco de hiperparatiroidismo secundário, com subsequente elevação da remodelação óssea,^{13,14,25} diminuição da densidade mineral óssea, diminuição da qualidade do osso,¹³ aumento do risco de fracturas¹³ osteoporóticas, sobretudo corticais,¹⁴ e até parece associar-se a aumento da mortalidade.²⁹

De referir que há um subgrupo de indivíduos com deficiência de vitamina D que não tem hiperparatiroidismo secundário, o que pode relacionar-se com vários factores. Um deles é a deficiência de magnésio que causa hipoparatiroidismo funcional. Indivíduos com menor ingestão de cálcio também são mais propensos a apresentar hiperparatiroidismo secundário, quando deficientes em vitamina D, bem como os indivíduos normoalbuminémicos relativamente aos hipoalbuminémicos. Também pode relacionar-se com o IMC, o uso de diuréticos tiazídicos e com factores genéticos.²⁹

No que respeita ao tratamento do hiperparatiroidismo associado à deficiência de vitamina D, as considerações globais são as mesmas do tratamento geral da deficiência desta hormona. A sua suplementação leva à diminuição da PTH,^{8,25} atenuação dos marcadores de remodelação óssea e aumento da densidade mineral óssea, podendo diminuir o risco de quedas e de fracturas.²⁵ Pode ainda ser necessário fornecer-se cálcio aos doentes.¹³ A resposta da PTH à suplementação com vitamina D é determinada pelos níveis basais de PTH e alterações no estado da vitamina D, mas também pela idade e mobilidade dos doentes.²⁵

Há autores que defendem que é importante ter cuidado com a suplementação rápida de cálcio e vitamina D em doentes com deficiência prolongada e com níveis de PTH elevados, uma vez que pode haver algum grau de autonomia nas glândulas paratiroides que contribua para causar hipercalcemia e hipercalciúria.¹

COEXISTÊNCIA DE HIPERPARATIROIDISMO PRIMÁRIO E DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D

Alguns doentes com deficiência de vitamina D têm um PHPT coexistente, não reconhecido até à vitamina D ter sido corrigida.⁸ Aliás a deficiência e a insuficiência de vitamina D tendem a ser mais prevalentes em doentes com hiperparatiroidismo primário.³⁰ Até 75% dos idosos com hiperparatiroidismo primário têm deficiência de vitamina D.¹⁴

A diferenciação do PHPT do hiperparatiroidismo secundário devido à deficiência de vitamina D nem sempre é fácil,¹⁴ sobretudo porque a hipercalcemia pode não estar evidente,^{14,30} pelo menos numa fase inicial da deficiência grave.⁸ Muitas vezes, as concentrações de cálcio estão normais ou no limite superior de normalidade e a PTH está elevada.⁸ Quando há dúvida se um indivíduo com deficiência de vitamina D tem hiperpa-

rtiroidismo primário ou secundário, a determinação do cálcio urinário por vezes pode ser útil. O cálcio urinário estará muito baixo em doentes com deficiência de vitamina D e hiperparatiroidismo secundário e pode não normalizar durante semanas a meses. Por seu lado, o cálcio urinário pode estar baixo ou normal em indivíduos com deficiência de vitamina D e PHPT, mas aumentará rapidamente com a reposição da vitamina D.⁸

O efeito de baixos níveis de vitamina D pré-operatoriamente em doentes com PHPT permanece por esclarecer, particularmente no PHPT leve. Alguns estudos sugerem que a deficiência desta vitamina pode agravar as manifestações de hiperparatiroidismo primário.^{14,18,30} Aliás, o PHPT é frequentemente sintomático em áreas onde a deficiência de vitamina D é endémica e a osteíte fibrosa cística permanece uma característica comum desta doença.³⁰ Isto porque promove proliferação mais marcada das glândulas paratiroides,¹⁴ glândulas paratiroides mais largas, tumores das paratiroides, bem como acelera a remodelação óssea e aumenta a probabilidade de se desenvolver osso anormal e ocorrerem fracturas.^{10,26} Quanto maior for a elevação da PTH, maiores tendem a ser os adenomas e mais frequentes tendem a ser as fracturas.¹⁴ Os indivíduos com deficiência de calcidiol tendem a ter fosfatase alcalina e PTH mais elevadas pré-operatoriamente.^{10,14,26} Tendem ainda a apresentar maior incidência de doença multiglandular¹⁴ e de elevação da PTH^{14,15} normocalcémica após paratiroidectomia.¹⁵

De facto, a deficiência de vitamina D persistente atrasa a recuperação óssea e a sua suplementação para níveis normais é necessária para melhorar as hipóteses de recuperação do PHPT, incluindo das patologias renal e pancreática.¹⁴

Assim, em doentes com HPTP recomenda-se a determinação da vitamina D pré-operatoriamente para antecipar a ocorrência de hipocalcemia pós-operatória^{7,30} grave e, dada a prevalência de deficiência de vitamina D,

para evitar confusão quanto à etiologia da elevação da PTH que persiste elevada pós-cirurgia, nomeadamente quando se levanta a hipótese de ausência de cura.⁷ A hipocalcemia pós-operatória é comum após cirurgia e normalmente resulta da manipulação cirúrgica das paratiroides, resultando em hipoparatiroidismo transitório. Raramente é prolongada e grave, mas tal pode ocorrer no contexto do síndrome dos “ossos famintos”.⁷ O hiperparatiroidismo secundário à deficiência de vitamina D pode aumentar o risco deste síndrome.^{7,30}

É seguro fazer suplementação pré-operatória de vitamina D em doentes com HPT, não aumentando os níveis de cálcio séricos^{19,26} e reduzindo os níveis de PTH e o turnover ósseo.²⁶ Contudo há autores que defendem que nestes doentes é necessário ter cuidado ao administrar vitamina D porque podem desenvolver hipercalcemia e hipercalciúria.⁸

De notar que a correcção desta vitamina pré-cirurgicamente não é durável, e os doentes requerem suplementação pós-cirurgia, bem como monitorização apertada para assegurar a suficiência a longo prazo.¹⁹

Qual a razão desta associação?

Os VDRs nas glândulas paratiroides detectam os níveis de calcitriol que inibe a produção de PTH, a principal reguladora da 1α -hidroxilase renal.¹⁴ A deficiência de vitamina D possivelmente pode predispor indivíduos ao hiperparatiroidismo primário, mas nem todos os indivíduos com esta patologia têm deficiência de vitamina D. Níveis diminuídos de vitamina D podem levar a menos VDRs, uma vez que a sua expressão nas paratiroides é estimulada pela $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. Isto impede o feedback negativo do calcitriol sobre a PTH.¹⁴ A deficiência crónica de vitamina D pode, pois, levar a estimulação das paratiroides, com subsequente hiperplasia³⁰ e, por último, à formação de clãs de células paratiroides com limiar de regulação pelo cálcio mais elevado, por exemplo por diminuição da expressão do receptor/sensor do

cálcio (CASR).¹⁸ A redução da vitamina D e dos CASRs já foi demonstrada em adenomas das paratiroides.¹⁴

Assim, se por um lado a deficiência de vitamina D pode contribuir para o desenvolvimento de PHPT, por outro lado, o reverso também pode ocorrer. Mecanismos possíveis podem incluir o aumento da conversão renal de $25(\text{OH})\text{D}$ em $1,25(\text{OH})_2\text{D}$,^{14,19,30} a inibição da produção de vitamina D_3 na pele e a inibição da produção de $25(\text{OH})\text{D}$ no fígado. Alguns dados sugerem que a semi-vida da $25(\text{OH})\text{D}$ também está significativamente diminuída no PHPT devido ao aumento da sua inactivação hepática. Finalmente, outros apontam para a diminuição da biodisponibilidade da vitamina D no PHPT devido ao aumento do peso corporal.³⁰

CONCLUSÕES

O metabolismo do fósforo e do cálcio é complexo e envolve uma série de mecanismos intrinsecamente relacionados. Quando um deles é alterado, tendem a ocorrer alterações nos outros para o compensar. Pode referir-se, por exemplo, a deficiência de vitamina D que parece ser bastante frequente, mesmo em adultos saudáveis. Esta pode levar a hiperparatiroidismo secundário e até contribuir para o desenvolvimento do PHPT, embora este último caso seja mais discutível. Aliás, o PHPT também pode ajudar a desenvolver-se deficiência de vitamina D, surgindo um ciclo vicioso.

A elevada prevalência de deficiência de vitamina D e os custos do seu rastreio fazem com que este não se justifique por rotina. Quando suspeitada/confirmada deve-se começar a sua suplementação em doses adequadas, por vezes associada a cálcio. Tal pode promover a melhoria da força muscular, bem como a diminuição da remodelação óssea, das quedas e das fracturas.

BIBLIOGRAFIA

1. Shoback D, Sellmeyer D, Bikle D. Metabolic Bone Disease. In: Gardner DG, Shoback D, editors. *Grenspan's Basic & Clinical Endocrinology* 8th edition; McGraw Hill 2007:281-345
2. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:471-8
3. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006;92:4-8
4. Cronin SC. The dual vitamin D pathways: considerations for adequate supplementation. *Nephrol Nurs J.* 2010;37:19-26
5. Stroud ML, Stilgoe S, Stott VE, Alhajian O, Salman K. Vitamin D - a review. *Aust Fam Physician.* 2008;37:1002-5
6. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol.* 2009;19:73-8
7. Redman C, Bodenner D, Stack B Jr. Role of vitamin D deficiency in continued hyperparathyroidism following parathyroidectomy. *Head Neck.* 2009;31:1164-7
8. UpToDate: Treatment of vitamin D deficient states
9. Barclay L. Management of vitamin D deficiency reviewed. *Medscape* 2009
10. Tucci JR. Vitamin D therapy in patients with primary hyperparathyroidism and hypovitaminosis D. *Eur J Endocrinol.* 2009;161:189-93
11. UpToDate: Overview of vitamin D
12. Martini LA, Wood RJ. Vitamin D status and the metabolic syndrome. *Nutr Rev.* 2006;64:479-86
13. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet.* 2009;374:145-58
14. Weaver S, Doherty DB, Jimenez C, Perrier ND. Peer-reviewed, evidence-based analysis of vitamin D and primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2009;33:2292-302
15. Untch BR, Olson JA. Vitamin D deficiency and primary hyperparathyroidism: an association of uncertain cause and consequences. *Surgery.* 2008;144:860-1
16. Signori C, Zalesin KC, Franklin B, Miller WL, McCullough PA. Effect of Gastric Bypass on Vitamin D and Secondary Hyperparathyroidism. *Obes Surg.* 2010;20:949-52
17. Declaração Portuguesa da vitamina D
18. Agarwal A, Gupta SK, Sukumar R. Hyperparathyroidism and malnutrition with severe vitamin D deficiency. *World J Surg.* 2009;33:2303-13
19. Grubbs EG, Rafeeq S, Jimenez C, Feng L, Lee JE, Evans DB, Perrier ND. Preoperative vitamin D replacement therapy in primary hyperparathyroidism: safe and beneficial? *Surgery.* 2008;144:852-8
20. UpToDate: Patients information: Vitamin D deficiency
21. Compher CW, Badellino KO, Boullata JL. Vitamin D and the bariatric surgical patient: a review. *Obes Surg.* 2008;18:220-4
22. Rodríguez-Rodríguez E, Navia B, López-Sobaler AM, Ortega RM. Vitamin D in overweight/obese women and its relationship with dietetic and anthropometric variables. *Obesity (Silver Spring).* 2009;17:778-82
23. Reddy KK, Gilchrest BA. What is all this commotion about vitamin D? *J Invest Dermatol.* 2010;130:321-6
24. Circular Informativa da DGS de 1/4/2008: Orientação técnica sobre suplemento de cálcio e vitamina D em pessoas idosas
25. Björkman M, Sorva A, Tilvis R. Responses of parathyroid hormone to vitamin D supplementation: a systematic review of clinical trials. *Arch Gerontol Geriatr.* 2009;48:160-6
26. Grey A, Lucas J, Horne A, Gamble G, Davidson JS, Reid IR. Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2122-6
27. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr; Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:335-9
28. Khan A, Grey A, Shoback D. Medical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:373-81
29. Vanacor R, Premaor MO, Furlanetto TW. Pacientes com hipovitaminose D podem não ter hiperparatireoidismo secundário. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008;52/7:1202-1202
30. Silverberg SJ. Vitamin D deficiency and primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2007;22(Suppl 2):V100-4