

Universidade Federal do Rio Grande Do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

***HIPOVITAMINOSE D: UM ESTUDO EM
PACIENTES INTERNADOS EM UM HOSPITAL
GERAL NO SUL DO BRASIL***

Autor: Melissa Orlandin Premaor

Orientador: Professora Doutora Tania Weber Furlanetto

Dissertação de Mestrado

Porto Alegre

2003

O projeto de pesquisa que originou esta dissertação de mestrado foi desenvolvido no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com o apoio do Serviço de Medicina Interna e do Serviço de Patologia Clínica.

O projeto foi financiado pelo FIPE, FAPERGS, CAPES – Prof, Universidade Federal do Rio Grande do Sul e verbas próprias do pesquisador.

O Protocolo deste estudo foi aprovado em dezembro de 1999, sob o número 99361, pelas Comissões Científica e de Pesquisa e Ética em Saúde, reconhecidas pelo CONEP como Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos os que contribuíram para a realização deste trabalho.

Em primeiro lugar à Professora Tania Weber Furlanetto, por estar presente com seu apoio maternal, não apenas na realização deste projeto, mas em todos os fatos importantes do meu crescimento pessoal desde meus primeiros passos como acadêmica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Ao bolsista Gustavo Alves por todas as manhãs em que acordou às 05 horas, sempre bem disposto, para juntos iniciarmos nossa maratona de coletas sanguíneas diárias, e sua presença em todos os outros passos da realização deste trabalho.

Ao meu namorado Fábio, por todo seu apoio, amor e dedicação. Aos meus pais, por seu amor e paciência, incondicionais.

À Unidade de Radioimunoensaio, principalmente à bioquímica Lígia Crosseti, sem a qual as dosagens séricas de Vitamina D não seriam possíveis.

Às funcionárias Lourdes do Serviço de Medicina Interna do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Marta do Grupo de Pesquisa e Pós Graduação, por seu interesse e apoio.

E, finalmente, aos pacientes voluntários desde estudo, desejo seu bem estar, esse foi sempre o objetivo principal desde e de todos os estudos que se seguirão.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos aqueles que pacientemente sofrem. Aqueles que sofrem falta de sol, falta de comida, falta de saúde. Aqueles brasileiros que ficam horas esperando por uma consulta na emergência do Hospital de Clinicas, dias esperando um leito de internação neste mesmo hospital e ainda assim sujeitam-se a serem voluntários de um projeto de pesquisa. Seu Rogério, Dona Íria, Dona Maria Chiquinha (in memorium), Seu José Francisco, Eliezerzinho, Diogo, Carlos R,... Aos pacientes da Medicina Interna do Hospital de Clinicas e a todos os outros pacientes por este Brasil a fora, dedico minha tese de mestrado.

SUMÁRIO:

1)	INTRODUÇÃO...	6
2)	REVISÃO DA LITERATURA	
2.1)	Síntese da Vitamina D	7
2.2)	Vitamina D e seus Receptores	12
2.3)	Funções da Vitamina D	15
2.4)	Manutenção das Reservas de Vitamina D	19
2.5)	Toxicidade da Vitamina D	22
2.6)	Análogos da Vitamina D	24
2.7)	Hipovitaminose D	26
2.7.1)	Implicações clínicas da Deficiência de Vitamina D	26
2.7.2)	Hipovitaminose D: O Ponto de Corte Ideal	31
2.7.3)	Fatores de Risco para Hipovitaminose D	33
2.7.4)	A Reposição de Vitamina D	36
2.7.5)	Prevalência de Hipovitaminose D	41
3)	IMPORTÂNCIA PARA O MEIO	44
4)	OBJETIVOS	45
5)	BIBLIOGRAFIA	46
6)	ARTIGO CIENTÍFICO EM INGLÊS	64
7)	ARTIGO CIENTÍFICO EM PORTUGÊS	
8)	ANEXOS	

1) INTRODUÇÃO

No início do século, quando foi descoberta por Mellanby, a Vitamina D foi considerada um micronutriente, e, por isso, chamada de vitamina. Este conceito surgiu porque a Vitamina D era encontrada em pequenas quantidades em alimentos, como outras vitaminas: A, E, K. Nesta época acreditava-se ainda que a vitamina D funcionasse como algum cofator enzimático, da mesma forma que as outras vitaminas (1).

Na década de 30, descobriu - se que a exposição à luz solar, ou ultravioleta artificial, formava Vitamina D₃ (colecalfiferol) a partir da conversão de um precursor, 7-dehidrocolesterol (Pró-Vitamina D), e que este mecanismo mantinha níveis adequados desta vitamina em seres humanos. Nos meados dos anos 60 esta vitamina começou a ser vista como um hormônio esteróide (2) e seu metabólito ativo foi identificado no final desta mesma década (2). No ano de 1971 a 1,25(OH)₂D₃ foi isolada por Kodicek e Norman e sua estrutura identificada por Holick . Ainda neste mesmo ano, Lawson determinou que este metabólito era produzido no rim a partir da hidroxilação da 25(OH)Vitamina D, antes de agir nos órgãos alvo (3), Iniciava-se ali, o entendimento deste hormônio complexo, pluripotente, tal como o conhecemos hoje.

2) REVISÃO DA LITERATURA

2.1) Síntese da vitamina D

Em nosso conhecimento atual a pele é o único sítio capaz de produzir Vitamina D (4), nos seres humanos. A Pró-Vitamina D ou 7-dehidrocolesterol é produzida tanto pela derme quanto pela epiderme. Aproximadamente 50 % do 7-dehidrocolesterol encontra-se na epiderme e a outra metade na derme, todavia, a radiação ultravioleta necessária para a formação de Vitamina D é na sua maior parte absorvida pela epiderme, o que torna este o principal local de produção de colecalciferol. A luz ultravioleta entre 290 nm e 315 nm (UVB) conjuga duplas pontes de hidrogênio nos carbonos C5 e C7 produzindo pré Vitamina D. Uma vez produzida a Pré-Vitamina D leva aproximadamente 24 horas para se isomerizar em Vitamina D. Como este processo se situa principalmente próximo ao leito capilar, ela não é influenciada por alterações de temperaturas externas ao corpo humano (5).

A vitamina D é levada ao fígado através de uma proteína carreadora, Proteína Ligadora da Vitamina D (DBP) que transporta estas moléculas hidrofóbicas a vários órgãos alvo (4,6). A Vitamina D também circula ligada a albumina. Não é conhecida a proporção exata de Vitamina D que se liga a DBP e a albumina (7).

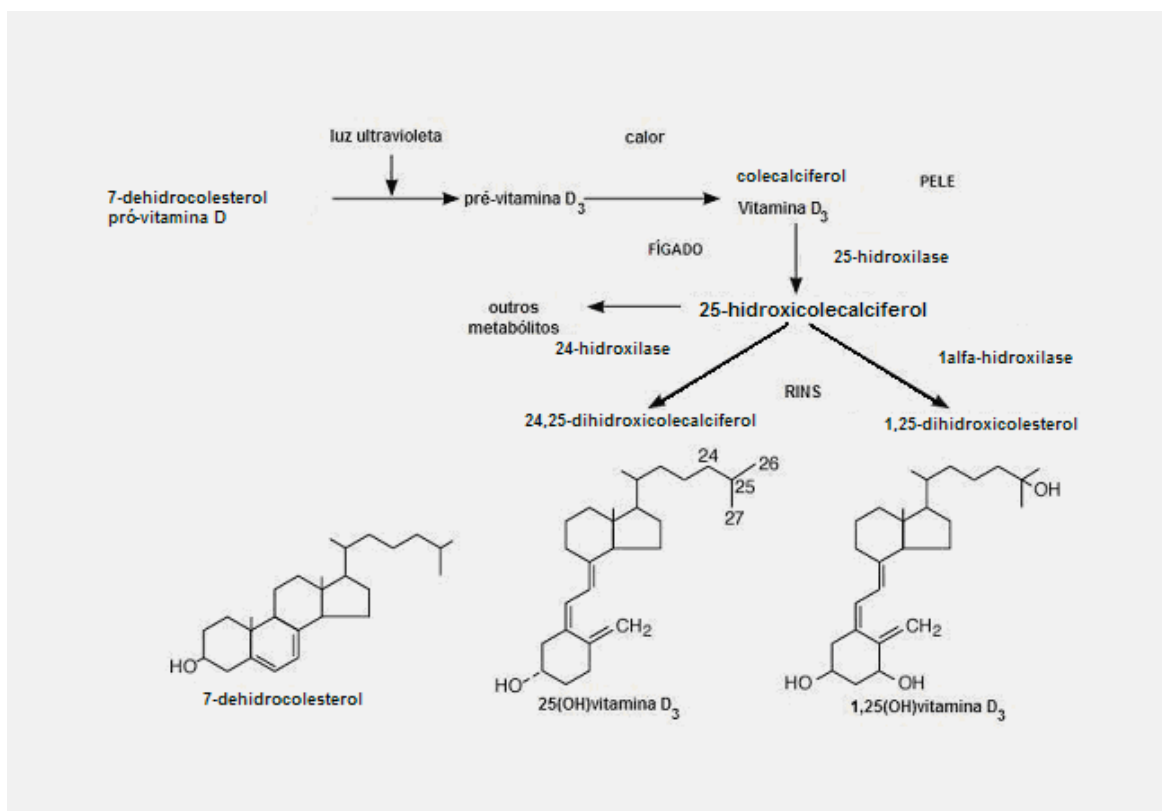


Figura 1: Síntese da 1,25 (OH) Vitamina D.

Quando ingerida, a Vitamina D é absorvida no intestino delgado, incorporada a quilomicrons e levada por estes ao fígado. A partir deste momento, o metabolismo é igual ao da Vitamina D sintetizada pela pele (8).

No fígado, o colecalciferol é convertido em hidroxicolecalciferol (25[OH]D). Isto ocorre da seguinte maneira: a Vitamina D é hidroxilada no carbono 25 pela enzima D3-25-hidroxilase (25-OHase) no retículo endoplasmático das células hepáticas formando 25(OH)Vitamina D. Essa é a forma mais abundante deste hormônio no organismo.

Novamente este hormônio circula ligado a proteínas carreadoras (9) que incluem a albumina (7,9).

Nas mitocôndrias dos túbulos contorcidos proximais do rim está presente a enzima 25(OH) 1α - hidroxilase (1α - OHase) que é uma ferredoxina renal e faz parte do citocromo P450 (10). Esta enzima converte 25[OH] $_2$ D em $1\alpha,25$ [OH] $_2$ D (1,25-dihidroxicolecalciferol) que é a forma mais ativa deste hormônio (11).

Aparentemente a Vitamina D gera aproximadamente 20 a 25 metabólitos. Fora a $1\alpha,25$ [OH] $_2$ D seus metabólitos mais importante seriam 24R,25-dihidroxitamina D $_3$, 24,25-hidroxitamina D $_3$ e 24S,25-dihidroxitamina D $_3$ também formados no rim pela enzima 25-hidroxitamina D $_3$,24-hidroxilase. Esses metabólitos não tem ação biológica bem definida (2).

O principal limitante da síntese de 25(OH)Vitamina D parece ser a disponibilidade de Vitamina D. Outros mecanismos têm papel discutível. Postula-se um mecanismo de retro-alimentação para 25(OH)vitamina D, com pequeno efeito. O cálcio e o fósforo não influenciam a 25-OHase hepática (11,12). O aumento da produção de $1,25$ (OH) $_2$ D e, talvez, sua ação no fígado aumentaria a destruição de 25(OH)D (9).

Já níveis baixos de cálcio ou fósforo estimulam a produção de $1,25$,Vitamina D, na forma de uma retro-alimentação positiva. O paratormônio (PTH) tende a subir quando a 25(OH)D está baixa gerando um aumento na $1,25$ (OH) $_2$ D. A diminuição do cálcio seria também um estímulo indireto para o aumento da $1,25$ (OH) $_2$ D, através do

aumento do PTH. Já o fósforo agiria de um modo direto. Por sua vez, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ exerce retro-alimentação negativa sobre o PTH.

Outros hormônios, como a Prolactina, o Estrógeno, o Hormônio do Crescimento (GH), e o Cortisol, também influenciariam os níveis séricos de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, possivelmente gerando um aumento desta última (11).

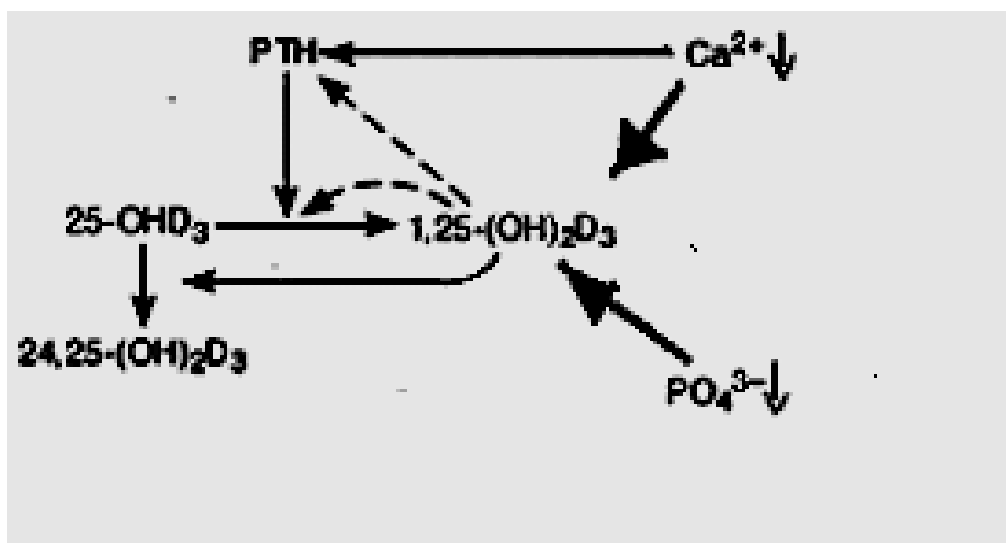


Figura 2: Alças de retro-alimentação da $1,25(\text{OH})_2$ Vitamina D, PTH e cálcio. As flechas sólidas representam retro-alimentação positiva enquanto que as partidas representam retro-alimentação negativa.

A $25(\text{OH})$ Vitamina D mantém níveis constantes e sua dosagem sérica é bastante fidedigna do pool de Vitamina D. A sua meia vida é de aproximadamente duas a três semanas (5). Já a $1,25$ Vitamina D é fortemente influenciada por mecanismos de retro-alimentação, com níveis séricos bastante variados, sua meia vida é de aproximadamente 6 horas (5).

2.2) Vitamina D e seus Receptores

Os receptores da Vitamina D foram primeiramente descritos por Brumbaugh and Haussler em 1973 (3). Desde lá, muito se evoluiu em seu entendimento. Está bem claro que $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$ é um hormônio esteróide que expressa suas atividades se ligando a um receptor nuclear (VDR) (3). Atualmente propõe-se que existam dois tipos de receptores para Vitamina D: o clássico receptor nuclear (VDR nuclear) e um receptor de membrana (VDR de membrana) que seria responsável por ações mais rápidas (3,6).

O VDR nuclear é uma proteína com 50 kDa que se liga à $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$ com alta afinidade, ele não se liga à vitamina D e se liga fracamente à $25(\text{OH})$ Vitamina D. Estes receptores são membros da mesma superfamília dos receptores de todos os hormônios esteróides, ácido retinóico e hormônios tireoideos (6,13).

Esse receptor pode ser dividido em 5 domínios funcionais: localização nuclear, ligação ao DNA, heterodimerização e ativação transcripcional (6). Em outras palavras, funciona como um hormônio esteróide clássico: $1,25[\text{OH}]_2\text{D}$ se liga a um receptor que se localiza em parte no núcleo e em parte no citoplasma, o transporte deste complexo receptor citoplasma ao núcleo depende do citoesqueleto celular (1). Uma vez no núcleo, o complexo vitamina D receptor se liga a seqüências regulatórias de DNA

cromossomal que promovem transcrição do RNA mensageiro (RNAm) que codifica proteínas responsáveis pelas funções (8,11).

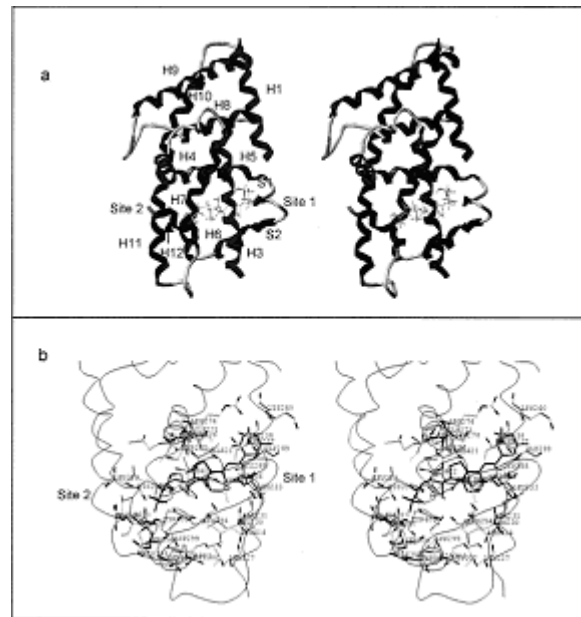


Figura 3: Representação tridimensional do VDR nuclear. a) VDR nuclear. b) VDR nuclear ligado a 1,25(OH)Vitamina D. Adaptado de Yamada, S. Tree-dimensional structure-function relationship of vitamin D and vitamin D receptor model. *Steroids*, 2001; 66: 182 (14).

O processo de regulação de transcrição gênica é dependente de fatores coligantes: proteínas - SRC-1 (13), TIF-2 e AIB-1 (3) - que modulam a função trans-ativadora dos receptores nucleares ligando-se a eles e modificando a transcrição gênica (3,6,13).

Receptores de membrana seriam responsáveis pelas respostas rápidas da Vitamina D como, por exemplo, a "transcaltachia": rápida resposta hormonal ao transporte do cálcio no intestino. São receptores putativos, isto é, ainda não se conhece sua estrutura bioquímica. Eles agiriam através da abertura de canais de cloro e das proteínas ativadoras de mitoses (Mitogen activated protein / MAP-kinases) As MAP-kinases pertencem à família das proteínas quinases, mais especificamente, serinas e treoninas-quinases, e podem ser ativadas pela fosforilação de seu resíduo de tirosina, o que induz a citodiferenciação através de segundos mensageiros e transcrição gênica (6).

Orientação do ligante



Flexibilidade do ligante

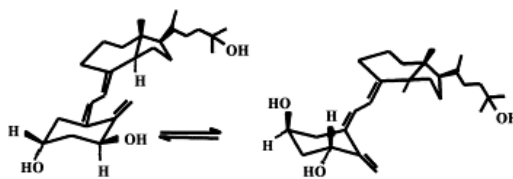


Figura 4: Exemplo das múltiplas conformações da 1,25(OH) Vitamina D e suas possíveis ligações a um mesmo receptor. Adaptado de Mohr, S. C. Steroids, 2001; 66: 192 (15).

Vitamina D e todos os seus metabólitos, em comparação a outros hormônios esteróides, são muito mais flexíveis. Esta flexibilidade resulta em várias conformações

protéicas que ocorrem muitas centenas de vezes por segundo. Esta mobilidade conformacional gera várias formas moleculares que, a princípio, estão disponíveis para se ligar com ambos receptores - nuclear e de membrana - e mediar tanto as respostas biológicas rápidas quanto as genômicas (6). Conformações diferentes tornariam os receptores capazes de se ligarem a diferentes análogos gerando diferentes funções em diferentes órgãos alvo (14,15,16). Há receptores de vitamina D praticamente em todos os tecidos, como cérebro, ilhotas pancreáticas, osso, musculatura esquelética, rim, intestino, pele, mama, paratireóide, hipófise, mama, linfócitos e monócitos (17).

Outro aspecto importante que deve ser considerado, quando se estudam os efeitos teciduais da 1,25 (OH) Vitamina D ligada a diferentes proteínas carreadoras, é sua translocação nos tecidos-alvo, que pode variar em pessoas diferentes. Além disso alguns tecidos têm mais translocação que outros (3). Estas condições podem diferir em pessoas normais e naquelas com doenças hepáticas, renais e osteoporose, assim como a concentração das proteínas circulantes varia em diferentes estados de doença (3).

Os fatores descritos acima poderiam explicar as diferentes respostas à 1,25 Vitamina D nos diferentes seres humanos com suas diferenças genéticas e ambientais, interagindo no contínuo saúde-doença. Representativamente alguns polimorfismos do VDR, como o Folk 1, Taq 1 e Bsm estão associados com uma maior frequência de tuberculose (18).

2.3) Funções da Vitamina D

A 25(OH)Vitamina D não é ativa em concentrações fisiológicas *in vivo*. Todavia, pode ser ativa em concentrações suprafisiológicas *in vitro* (19). 1,25(OH)₂ D é o metabólito ativo e, *in vitro*, é 100 vezes mais ativa que a 25(OH) Vitamina D (11). Outros metabólitos, como 24R,25-dihidroxitamina D3; 24,25- hidroxivitamina D3 e 24S,25-dihidroxitamina D3 têm ação biológica discutível (20), sem órgãos alvos claramente identificados (11). No entanto, cada vez mais seus efeitos vêm sendo implicados como tendo algum papel no metabolismo ósseo (21,22).

A principal ação da 1,25(OH)₂ D é no metabolismo do cálcio, mantendo níveis séricos e extracelulares de cálcio constantes. Através dos VDRs de membrana, aumenta o transporte de cálcio do compartimento extracelular para o intracelular e mobiliza o cálcio dos estoques intracelulares.

Na manutenção da massa óssea, 1,25(OH)₂ D permite mineralização óssea normal (9,11), mobiliza cálcio do osso para a circulação - e este processo não necessita de PTH em cultura de células (11). Participa da maturação do colágeno e da matriz celular (5,11). Induz a reabsorção osteoclástica e a formação de um novo osso através da ativação osteoblástica. O osteoblasto possui receptores para a ação direta da vitamina D, que agiria aumentando sua funcionalidade e, talvez, induzindo células precursoras a formarem novos osteoblastos. Já sua ação nos osteoclastos

seria através da indução de citocinas que estimulariam sua ação e proliferação (23). A vitamina D também estimula a formação de osteocalcina, osteopontina e fosfatase alcalina (1,19). Age sinergicamente com o PTH na ativação e maturação das células osteoclásticas (19).

Noventa e nove por cento do cálcio filtrado pelo rim é reabsorvido mesmo com deficiência de vitamina D, contudo um efeito de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ estimulando a reabsorção renal de cálcio foi bem documentado, só não se sabe sua importância fisiológica (11). Tem participação na reabsorção de fosfato, mecanismo este, talvez, mediado pela supressão do PTH (11).

No intestino age facilitando a absorção do cálcio e fosfato, através de transporte ativo (11). O VDR da membrana ativado estimula a produção de proteínas ligadoras do cálcio (19) e este efeito é sinérgico com o PTH.

O PTH estimula a formação de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ pelo rim e essa reduz a secreção de PTH pelas paratireóides, por mecanismos indiretos, como aumento de absorção de cálcio, e, possivelmente, também através de um mecanismo direto. Não se sabe se a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ é necessária para manutenção do trofismo das paratireóides.

Atualmente, está bem claro que este hormônio possui várias outras funções além do metabolismo do cálcio e do osso. Teria algum papel na regulação do magnésio, na liberação de insulina pelo pâncreas (5), na secreção de prolactina pela hipófise (23), na manutenção da musculatura esquelética (24) e alguma participação na depuração da creatinina endógena (25,26).

1,25(OH)₂Vitamina D também atua de forma parácrina na pele inibindo a proliferação de queratinócitos e fibroblastos e estimula a diferenciação terminal dos queratinócitos (24,19). Já há algum tempo, o calcipotriol, um análogo sintético da vitamina D que estimula a diferenciação celular das células epiteliais, vem sendo usado no tratamento da psoríase (9).

A 1,25(OH)Vitamina D induz a diferenciação de células T e B. Reduz a capacidade das células T de produzirem Interleucina 2 e aumenta a porcentagem de células capazes de produzirem Interleucina 13 ou Interleucina 6 (27). Inibe também a produção de PTH e imunoglobulinas pelos linfócitos (19). Estimula a diferenciação de monócitos (17) em macrófagos e células semelhantes a osteoclastos e os induz a produzir Interleucina 1 (19).

Em doenças granulomatosas há um aumento da 1,25(OH)₂ D, cuja causa seria um aumento na produção deste hormônio pelos granulomas (5).

As funções extraendócrinas da vitamina D somente seriam afetadas em estados de extrema deficiência desta vitamina (17).

Alterações na expressão gênica do VDR, da 25(OH)ase e o próprio hormônio estão implicados na inibição da carcinogênese (28,29). Alguma participação desse hormônio foi descrita em vários tumores: carcinoma de mama, melanomas, pró-mieloblastos, carcinoma de próstata e intestino (19,28,30,31,32).

Tabela 1: Funções atribuídas à Vitamina D

Funções da Vitamina D	Grau de Evidência
Endócrinas	
A) Metabolismo do cálcio	
1. manutenção de níveis séricos de cálcio	Estudos quase experimentais
2. manutenção de níveis extracelulares de cálcio	Estudos quase experimentais
3. deslocamento do cálcio do osso para circulação	Estudos quase experimentais
4. absorção intestinal do cálcio	Estudos quase experimentais
5. reabsorção renal do cálcio	Estudos quase experimentais
B) Metabolismo do fósforo	
1. absorção intestinal do fosfato	Estudos quase experimentais
2. reabsorção renal do fosfato	Estudos quase experimentais
C) Manutenção da massa óssea	
1. mineralização óssea	Ensaio clínico randomizado
2. maturação do colágeno	Estudos quase experimentais
3. maturação da matriz celular	Estudos quase experimentais
4. indução da reabsorção osteoclástica	Estudos experimentais
5. ativação osteoblástica	Estudos experimentais
6. estimula à formação de osteocalcina, osteopontina e fosfatase alcalina	Estudos experimentais
D) Paratireóides	
1. diminuição da secreção de PTH	Estudos quase experimentais
2. manutenção do trofismo das paratireóides	Putativo
E) Manutenção da musculatura esquelética	Estudos quase experimentais Ensaio Clínico Randomizado
F) Metabolismo do magnésio	
1. algum papel na regulação do magnésio	Putativo
G) Pâncreas	
1. liberação de insulina pelo pâncreas	Estudos experimentais
H) Depuração da creatinina endógena	Estudos experimentais
Parácrinas	
A) Pele	
2. inibe a proliferação de queratinócitos e fibroblastos	Estudos experimentais
3. estimula a diferenciação terminal dos queratinócitos	Estudos experimentais
B) Sistema Imune	
1. aumenta a produção de interleucina 1,3 e 6	Estudos experimentais
2. diminui a produção de interleucina 2	Estudos experimentais
3. diminui a produção de imunoglobulinas e PTH pelos linfócitos	Estudos experimentais
4. estimula a diferenciação de monócitos em macrófagos	Estudos experimentais

Para referências, vide texto. Estudos experimentais: manipulação artificial do fator em estudo. Estudo quase experimental: manipulação artificial do fator em estudo sem randomização .

2.4) Manutenção das Reservas de Vitamina D

A 25(OH)Vitamina D pode ser obtida tanto pela dieta quanto pela luz solar (11). Como a quantidade deste hormônio nos alimentos é insuficiente para manter níveis adequados desta vitamina, o *pool* endógeno da vitamina D é, na maioria das vezes, mantido pela exposição ao sol (9,11). Pode-se dizer que, em condições naturais, nenhum animal vertebrado terrestre mantém níveis adequados de vitamina D pela dieta (9).

A vitamina D da dieta é encontrada em óleo de fígado de peixe, peixes com alto teor de gordura em sua carne e gema de ovos (5). Uma vez ingerida, ela é incorporada nos quilomicrons e absorvida através do sistema linfático (5). Após a ingestão de 3000 UI os níveis séricos de Vitamina D de pacientes com deficiência prévia se normalizam em 72 horas e estes níveis permanecem estáveis por meses (33).

A habilidade de formar Vitamina D é dependente da quantidade e tipo de UVB que atinge a epiderme. A radiação ideal para fotoconversão seria 296 a 300 nm (34). Adams et al estudaram a faixa de UV entre 280 -315 nm e demonstraram que há formação de Vitamina D nesta faixa e que, em sujeitos normais, o aumento de vitamina D após a exposição solar é dose dependente, com um pico de concentração que ocorre dois dias após a exposição à radiação ultravioleta e um retorno aos níveis

basais por volta de 7 dias, após a exposição. A 25(OH)Vitamina D aumenta gradualmente chegando a concentrações mais altas 7 a 14 dias após a exposição a UVR (35). Não há mudança nos níveis de 1,25(OH)₂ D (35).

A exposição de toda a superfície corporal em roupa de banho a uma dose eritematosa mínima é equivalente à ingestão de 10 000 U de vitamina D, logo, a exposição de 6-10% da superfície corporal a uma dose eritematosa mínima é suficiente para formar de 600 - 1000 U de Vitamina D (31,36).

A quantidade e o tipo de radiação ultravioleta que chegam a terra variam com o zênite solar: quando este aumenta nos meses de inverno, a luz solar deve atravessar um ângulo mais oblíquo para chegar a terra, o que faz com que haja menos radiação UVB. Este ângulo também varia com a latitude, sendo o zênite menor nas áreas próximas ao Equador e maior nas áreas de alta latitude. Também há variação com a hora do dia. A atenuação atmosférica - ex. camada de ozônio, quantidade de poluição atmosférica (32) e quantidade de umidade do ar, como quando o céu está encoberto, com chuvas - também interfere na penetração da radiação UVB na terra. São bem conhecidas estas alterações sobre o tempo de exposição ao sol e dose eritematosa mínima, da mesma maneira varia a quantidade de sol necessária à formação de Vitamina D.

Em Boston - (42°N) a pele exposta ao sol de novembro a fevereiro não consegue converter 7-deidrocolesterol em pré-vitamina D (34), e esta variação é muito mais acentuada em latitudes maiores, como em Edmonton (52° N) e tende a diminuir em Los Angeles (34° N) e quase desaparecer em Porto Rico (18° N) (6). A variação sazonal da produção da vitamina D na pele, está bem documentada, com

nível mais baixo de novembro a março e zênite de junho a agosto no hemisfério norte e invertendo-se no hemisfério sul (38,39,40,42,43).

Esta variação se reflete nos níveis prévios de Vitamina D, 25(OH)Vitamina D e PTH, não ocorrendo variação na 1,25(OH)₂Vitamina D. O controle rígido de retro-alimentação da 1,25(OH)Vitamina D faz com esta não seja influenciada pela sazonalidade dos três primeiros.

Além da menor quantidade de UVB que ocorre nas estações de outono e inverno; no tempo frio, as pessoas usam mais roupas e menos partes do corpo são expostas ao sol, o que dificulta mais ainda a formação de Vitamina D.

Os agentes tópicos de proteção solar usam, na sua maioria, derivados dos ácidos aminobenzóico e para-aminobenzóico (PABA), dióxido de titânio e óxido de zinco. Os primeiros agem absorvendo a radiação solar entre 240 e 400 nm, exatamente a necessária para a formação de Vitamina D. O dióxido de titânio e óxido de zinco são bloqueadores físicos e não deixam a radiação UV chegar à epiderme. Supõe-se que estes protetores solares impeçam a formação de pré-vitamina D. Os resultados dos trabalhos que versam a este respeito, ainda são controversos (44,45).

Um importante fator que influencia o catabolismo da Vitamina D é a diminuição da absorção intestinal de cálcio, pois causa o aumento de 1,25(OH)₂Vitamina D e um mecanismo de retro-alimentação negativa (8,12,13). Quando há uma diminuição na absorção do cálcio intestinal há um aumento no nível sérico de 1,25(OH)₂Vitamina D que por sua vez aumenta a absorção do cálcio intestinal gerando um aumento relativo no cálcio sérico, este aumento leva a uma inibição do PTH, o que paradoxalmente leva a uma diminuição na produção da 25(OH)₂D pelo fígado e um aumento no

catabolismo periférico desta vitamina, perpetuando a má absorção de cálcio intestinal. Dietas pobres em cálcio e doenças que interfiram na absorção do cálcio talvez possam estar implicadas na diminuição dos níveis séricos de 25(OH)Vitamina D.

2.5) Toxicidade da Vitamina D

A exposição prolongada à luz do sol pode ocasionar queimaduras e envelhecimento precoce, mas nunca hipervitaminose D. O fato do 7-deidrocolesterol permanecer restrito à pele; a susceptibilidade da Vitamina D às mudanças fotoquímicas posteriores à sua formação e a lenta difusão da Vitamina D da pele para os demais tecidos são os fatores que tornam praticamente impossível a toxicidade da Vitamina D formada pela luz solar (9). Logo, a intoxicação por Vitamina D pode ocorrer somente pela suplementação oral. Alguns raros casos de hipervitaminose D foram descritos e, na sua maioria, foram ocasionados por dosagens extremamente altas de Vitamina D ingeridas inadvertidamente (46,47).

Há evidências de que $1,25(\text{OH})_2$ Vitamina D livre seria a responsável pela toxicidade (48). A $25(\text{OH})_2$ Vitamina D se ligaria , quando em concentração máxima, aos receptores $1,25(\text{OH})_2$ Vitamina D induzindo a um efeito máximo não controlado desta vitamina. Outro mecanismo postulado seria o de que um excesso de $25(\text{OH})_2$ Vitamina D deslocaria a $1,25(\text{OH})_2$ Vitamina D de suas proteínas ligadoras aumentando assim sua biodisponibilidade e causando intoxicação (9).

Estima-se que indivíduos adultos podem ingerir até 50 μg (2400 UI) de Vitamina D por dia sem risco de intoxicação (49,50). Nos estudos mais antigos, os efeitos adversos começaram a aparecer a partir de doses diárias de 95 μg ou mais

(49,50); todavia, na última década, doses maiores já foram testadas sem toxicidade aparente. Vieth e col. testaram 100 µg (4000 UI) diários por um mês em pessoas saudáveis e não observaram efeitos adversos, exceto um caso de hipercalcúria (1 caso em 25 pacientes) (50).

2.6) Análogos da Vitamina D

Os primeiros análogos da Vitamina D descritos são produzidos por fungos e foram chamados Ergosterol e Ergocalciferol, conhecidos como Vitamina D₂. Em nosso organismo, seu metabolismo e função é muito semelhante ao da Vitamina D₃.

Os análogos sintéticos podem ser divididos em gerações. A primeira geração de análogos meramente mimetiza ou antagoniza as ações da 1,25(OH)₂Vitamina D. São eles: 1 α ,25(OH)D₃, 1 α ,24(OH)₂D₃, 1 α ,25(OH)₂D₃-lactona, 1 α ,25(OH)₂-26,27-F₆-D₃, 24S,25R(OH)D₃, 25-N-D₃ e 25-F-D₃ (3). Os dois primeiros são os mais utilizados, isto ocorre, por sua semelhança à 1,25(OH)₂Vitamina D. A 1 α ,25(OH)D₃ é empregada na reposição de vitamina D; já a 1 α ,24(OH)₂D₃, por sua vez, é utilizada em pesquisa (3).

Os análogos de segunda geração separam as atividades de induzir diferenciação das atividades reguladoras do cálcio modificando a estrutura química da 1,25(OH)₂Vitamina D (3) e são muito úteis em pesquisa, sobre as ações parácrinas deste hormônio. Ex.: 22-oxacalcitriol, calcipotriol, 1 α ,25S,26(OH)₃-22-ene-colecalciferol, 19-nor-1,25(OH)₂Vitamina D e doxercalciferol (51). Os 2 primeiros são usados no tratamento da psoríase e são potentes reguladores do crescimento e diferenciação celulares, mas não apresentam função no metabolismo do cálcio e os 2

segundos são utilizados no hiperparatireoidismo secundário com intenção de diminuir o PTH. Atualmente existem aproximadamente 820 análogos de segunda geração (3).

Os novos análogos, ainda em investigação, seriam análogos não esteróides da Vitamina D , terceira geração (3) e híbridos de Vitamina D com bifosfonados (52), estes últimos , confirmando-se sua funcionalidade, poderão ser úteis no tratamento da osteoporose.

2.7) Hipovitaminose D

2.7.1) Implicações Clínicas da Deficiência de Vitamina D

A deficiência de Vitamina D é uma doença relativamente nova que surgiu depois da revolução industrial (5). O raquitismo foi descrito pela primeira vez por Whistler, Deboot e Glisson na metade do século 17 em crianças com deformidades ósseas como pernas arqueadas, alargamento das epífises, deformidade da pelve, costelas em formato de gaiola, alargamento da cabeça, aumento da curvatura da espinha, dentição pobre e pernas fracas e trôpegas (5).

A deficiência de Vitamina D causa raquitismo em crianças e osteomalácia em adultos. São desordens em que a mineralização da matriz orgânica do esqueleto é deficitária. Para uma mineralização normal é necessário que existam cálcio e fósforo em quantidades adequadas nos sítios de mineralização e que as funções metabólicas e de transporte dos osteoblastos e condrócitos estejam intactas. Se os osteoblastos continuam a produzir componentes da matriz que não podem ser mineralizados adequadamente, surgem o raquitismo e a osteomalácia (19).

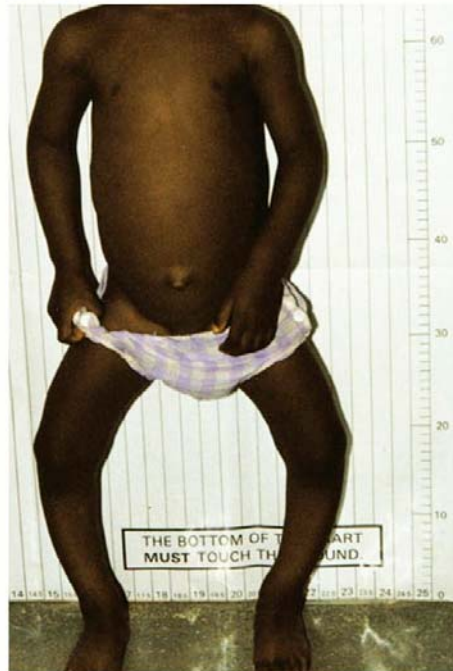


Figura 5: Criança com raquitismo nutricional. Reproduzida com permissão de Thacher, TD, A Comparison of calcium, Vitamin D or both for nutritional rickets in Nigerian children. N Engl J Med 1999; 341: 576 (53).

No raquitismo, o esqueleto ainda está em crescimento e as epífises não estão fechadas. Isso faz com que a deficiência de mineralização ocorra tanto nas matrizes cartilaginosas quanto nas ósseas ocasionando as deformidades anteriormente citadas. Estes pacientes apresentam uma maior susceptibilidade a fraturas, fraqueza muscular, hipotonia e distúrbio no crescimento. Em alguns casos, estas crianças não caminham sem suporte.

Nos adultos, como as placas epifisárias já estão fechadas, a doença não se manifesta de maneira tão grave. Na osteomalácia há também defeito na mineralização

da matriz óssea, mas as deformidades ósseas somente irão aparecer em estágios muito avançados da doença.



Figura 6 : Pseudofraturas na osteomalácia. Áreas de perda óssea na pelve e no colo do fêmur. Extraído do arquivo Dr. Menkes, G. UpToDate, 2002 (7).

Na maioria das vezes a doença é subclínica, há um distúrbio no metabolismo do cálcio e do fósforo com hiperparatireoidismo secundário (42,43,54,55,56,57). Os níveis séricos de cálcio geralmente encontram-se normais ou muito próximos dos normais, há hipofosfatemia e níveis baixos de 25(OH)Vitamina D. Na deficiência de 25(OH)Vitamina D poderá existir uma deficiência associada de 1,25(OH)₂Vitamina D por falta de substrato (58). A fosfatase alcalina pode estar aumentada (54) e há perda de massa óssea (54,59) com risco aumentado de fraturas (5,9,41,62,63,64).

A diminuição da Vitamina D leva a uma diminuição na absorção intestinal do cálcio com hipocalcemia subsequente. Esta hipocalcemia é breve, pois logo surge um

hiperparatireoidismo compensatório com aumento da mobilização do cálcio ósseo e diminuição da depuração renal do cálcio juntamente com um aumento na depuração do fosfato. Ao mesmo tempo a absorção intestinal de fosfato também está diminuída gerando hipofosfatemia. Com a gravidade e, ou duração da doença este mecanismo compensatório pode deixar de existir, surgindo então, hipocalcemia. Nesta fase a $1,25(\text{OH})_2$ Vitamina D pode estar normal ou elevada.

O defeito de mineralização na osteomalácia é diferente do que ocorre na osteoporose onde a mineralização óssea é aparentemente normal, mas há redução na massa óssea. Na osteomalácia, pode ou não existir um acúmulo de osteóide não mineralizado nas superfícies ósseas (8). Há perda do osso trabecular e estreitamento do osso cortical. Os achados radiológicos iniciais são indistingüíveis da osteoporose, mas com a progressão da doença podem aparecer pseudofraturas ou "Looser's zones". Pode ocorrer dor óssea (19).

Tanto o relaxamento e a contração muscular estão prejudicados na hipovitaminose D (58) e estes achados estão associados à dor e fraqueza muscular (19,65) que podem estar associadas a um maior risco de quedas na velhice aumentando ainda mais o risco de fraturas (58).

Para a manutenção da massa óssea são importantes níveis constantes de $25(\text{OH})$ Vitamina D, a queda que tende a ocorrer no inverno tende a gerar perda de mineralização óssea (62).

Os sinais clínicos histopatológicos de osteomalácia são menos comuns na velhice, mas é justamente nesta faixa etária que se tornam mais importantes, pois é nesta idade que as fraturas tendem a apresentar maior morbi-mortalidade (8,19).

Essa vitamina parece ter também papel importante na regulação do sistema imunológico, o que poderia tornar os indivíduos com esta hipovitaminose mais predispostos a infecções, como, por exemplo, a tuberculose (66).

A participação da hipovitaminose D na Síndrome X (obesidade, resistência à insulina, hipertensão arterial sistêmica, intolerância à glicose e dislipidemia) vem sendo discutida, mas os estudos ainda são inconclusivos (58).

2.7.2) Hipovitaminose D: O Ponto de corte Ideal

Não existe um consenso sobre em que níveis séricos a hipovitaminose D passa a ter importância clínica. Os valores normais variam nos diferentes laboratórios. Nos diferentes ensaios empregados às dosagens variam de 20 a 200 nmol/L (8 a 80 ng/mL) (19).

Indivíduos expostos à luz solar excessiva têm concentrações superiores a 250 nmol/L sem efeitos adversos no metabolismo do cálcio. A toxicidade passa a ser considerada quando há hipercalcemia, hiperfosfatemia associadas ou não há outras manifestações clínico-laboratoriais. Seguindo o mesmo princípio, a hipovitaminose D seria considerada quando existissem alterações nos metabolismo ósseo e do cálcio.

Os primeiros trabalhos sobre hipovitaminose D utilizavam os valores de referência dos laboratórios Nichols que são os seguintes: 23 a 113 nmol/L (9,2 a 45,2 ng/mL).^{*} Estes valores ainda são preconizados por muitos livros texto (19,67). Todavia, Holick, na década de 90, fez um elegante estudo demonstrando que níveis de Vitamina D abaixo de 50 nmol/L são suficientes para gerar um aumento no

^{*} Para converter nmol/L a ng/mL multiplicar por 0,40; para o inverso multiplicar por 2,5

paratormônio e perda da massa óssea (67). Ele propõe que a deficiência de Vitamina D seja definida por níveis séricos de 25(OH)Vitamina D iguais ou menores que 50 nmol/L (20 ng/mL) A deficiência seria severa quando o nível sérico de 25(OH)Vitamina D estivesse abaixo de 25 nmol/L (10 ng/mL).

Outros autores consagrados, como Harris and Dawson-Hughes já usam estes níveis(68). Muito embora estes valores pareçam bastante adequados, ainda não são um consenso e outros níveis também têm sido utilizados: Thomas e col. definem Vitamina D sérica menor que 37 nmol/L como deficiência e menor que 20nmol/L como deficiência severa. Van Der Wielen define hipovitaminose D como níveis abaixo de 75 nmol/L. Lipps propõe a seguinte classificação: deficiência leve: 25(OH)Vitamina D entre 25 nmol/L e 50 nmol/L (10 a 20 ng/ml); deficiência moderada entre 12,5 nmol/L e 25 nmol/L (5 a 10 ng/ml) e deficiência severa menor que 12,5 nmol/L (menor que 5 ng/ml) (58).

Aparentemente há também uma dificuldade na comparação entre os vários testes diagnósticos para a dosagem de 25(OH)Vitamina D. Talvez o mais prudente seja a determinação de níveis normais para cada população, definindo como Hipovitaminose D os níveis séricos que naquela população causem hiperparatireoidismo secundário.

2.7.3) Fatores de Risco para Hipovitaminose

D

Assim como a exposição aos raios ultravioletas solares é essencial para a formação da Vitamina D, sua falta é um dos principais fatores de risco para hipovitaminose D. Um trabalho realizado em mulheres saudáveis na Turquia comparou três grupos em relação à exposição da pele ao sol: no primeiro grupo as mulheres vestiam-se de forma semelhante as ocidentais, deixando várias partes do corpo expostas ao sol, e os níveis séricos médios de Vitamina D eram: $56 \pm 41,3$ nmol/L. No segundo grupo, em que apenas o rosto e as mãos eram expostas ao sol, os níveis de Vitamina D caíram para $31,9 \pm 24,4$ nmol/L. Finalmente, no terceiro grupo, em que as mulheres não expunham nenhuma parte de sua pele ao sol, os níveis eram extremamente baixos: $9,9 \pm 5,7$ nmol/L (69). Outra evidência da importância do sol na manutenção de níveis adequados de vitamina D é sua variação sazonal. O inverno por si é um importante fator de risco para hipovitaminose D (70).

Em um ambiente natural, níveis adequados de vitamina D nunca dependem da dieta; contudo, em nossa sociedade atual, a ingestão de vitamina D voltou a ter importância, ou por pouca exposição à luz solar, ou por outros fatores ainda não bem estabelecidos, uma dieta pobre em Vitamina D passou a ser fator de risco para hipovitaminose D (61, 65, 70,71).

O envelhecimento por si parece ser um fator de risco para diminuição da Vitamina D (42, 54, 72). Ele reduz a capacidade da pele em sintetizar pró-vitamina D e esta redução não pode ser explicada apenas por uma redução na massa total da epiderme, provavelmente existem outros fatores associados (73). Além disso, a ação intestinal da $1,25(\text{OH})_2$ Vitamina D diminuiria com a idade (70).

Uso de roupas e pouca exposição à luz solar (42, 72, 74, 76), assim como problemas para realizar as atividades diárias, como perda da mobilidade, têm forte valor preditivo positivo, em idosos, para deficiência de vitamina D (75, 76). Mulheres idosas teriam níveis mais baixos de vitamina D (42, 75). Estes níveis também seriam menores em idosos institucionalizados (41, 57, 72, 76, 77).

Especula-se sobre a interferência da cor da pele na manutenção de níveis adequados de Vitamina D.

Há uma maior prevalência de deficiência de Vitamina D em negros americanos, e esta é acompanhada de manifestações clínicas de osteomalácia, como hiperparatireoidismo secundário (68, 78). Todavia, Guinot e col, não encontraram diferença entre o fototipo e níveis séricos de vitamina D em 1191 adultos franceses saudáveis que habitavam entre 43 e 51° N (79). Outros fatores, além da quantidade de melanina da pele, poderiam estar implicados nas diferenças raciais nos níveis deste hormônio. Em índios americanos há diminuição da produção de Vitamina D pela derme e um possível aumento na $25(\text{OH})\text{D}-24$ OHase com aumento da degradação de $25(\text{OH})$ Vitamina D. Em comparação a caucasianos, estes índios têm níveis séricos mais baixos deste hormônio (80).

Os níveis séricos de 25(OH)Vitamina D variam inversamente em relação ao índice de massa corporal, acreditando-se que isto ocorra pela lipossolubilidade deste hormônio e sua biodistribuição no tecido adiposo. Indivíduos com maior índice de massa, além de apresentarem níveis menores de Vitamina D, tendem a apresentar uma maior queda dos níveis séricos de vitamina D, no outono (42,75,81).

Outros fatores descritos como associados a osteomalácia foram, uso de anticonvulsivantes (82,83), diuréticos (84), múltiplas medicações (19), sexo feminino (70), período pós-menopausa (85), hemodiálise (70), pacientes institucionalizados (41,70,75), acamados (86) e internados em hospital geral (70,87).

Pacientes com doenças crônicas, como demência (88,89), esclerose múltipla (90), Mal de Parkinson (91), fibrose cística (92) doenças do trato gastrointestinal (93,94), doenças hematológicas, talassemia (95), doença renal crônica (96,97), síndrome nefrótica (70), artrite reumatóide (98), insuficiência cardíaca congestiva (99) e AIDS (100) seriam populações mais suscetíveis à hipovitaminose D.

2.7.4) A Reposição de Vitamina D

Como vimos anteriormente, a principal fonte de Vitamina D em humanos é a exposição à luz solar, contudo, na sociedade contemporânea, em grande parte da população esta exposição é insuficiente. Neste momento este hormônio passa a ter um comportamento que justificou no passado ser considerado um nutriente: a dieta tornou-se sua principal fonte. Este comportamento faz com que alguns poucos autores ainda o considerem hormônio e nutriente (70,72)

A dieta ocidental é pobre em Vitamina D, como anteriormente citado. As fontes naturais de Vitamina D são óleo de peixe, peixes com alto teor de gordura e gema de ovos. Faz-se, então, necessária a suplementação de Vitamina D. Atualmente não há mais controvérsias sobre a necessidade desta suplementação (58). Como suplementá-la é o ponto controverso.

Exposição à radiação UV artificial é eficaz em repor vitamina D. Um estudo realizado em pacientes internados em clínica geriátrica, expostos por 3 horas por dia a uma lâmpada UV – gerando uma dose de radiação pouco menor que a necessária para causar eritema - apresentaram um aumento na 25(OH)Vitamina D de 25 nmol/L em 8 semanas (101). Outro estudo, também realizado em clínica geriátrica, comparou o efeito da suplementação oral (400 UI/dia) por 12 semanas, com a exposição à metade da dose eritematosa mínima (UVB) no o dorso, três vezes por semana, por 12

semanas e a não intervenção. Tanto os pacientes com suplementação oral quanto os pacientes com exposição a UVB apresentaram um aumento de 30 nmol/L para 60 nmol/L após a intervenção. Os níveis séricos de cálcio e $1,25(\text{OH})_2$ Vitamina D também aumentaram e o PTH sérico diminuiu. Não houve nenhuma alteração hormonal ou bioquímica no grupo controle (102).

Todavia, como a exposição a luz não é prática, a maioria dos consensos propõe suplementação oral de vitamina D. A dose mais recomendada é 200 U (5 μg) ao dia, mas os trabalhos atuais sugerem que uma dose maior, 400 U (10 μg) ou 600 (15 μg) por dia seriam necessários para evitar o hiperparatireoidismo secundário e a diminuição da massa óssea (49,103). Talvez idosos necessitem de doses ainda maiores como 800 a 1000 UI/dia (49).

Vários estudos mostraram o benefício de suplementação de 220 UI a 800 UI de vitamina D em pacientes com níveis que variavam de normais a diminuídos. Estes estudos diferem também nos efeitos que foram avaliados, alguns avaliaram a remineralização óssea (81,104), outros a incidência de fraturas (106) e outros o retorno dos níveis séricos de PTH ao normal (27, 62,107). Como era de se esperar, por diferenças importantes entre os estudos, os resultados não são unânimes no definir qual a dose diária ótima de vitamina D para suplementação oral, no entanto, a tendência é de se recomendarem doses altas.

Um dos estudos mais importantes foi o realizado por Marie Chapuy, no interior da França. Chapuy repôs 800 UI de Vitamina D + 1,2 g de cálcio elemento em mulheres cujo nível sérico médio de $25(\text{OH})_2$ D anterior à reposição era 29 nmol/L, e encontrou uma redução no risco de fraturas vertebrais para 0,7 (0,62 a 0,78) e fraturas

não vertebrais para 0,7 (0,51 a 0,91). Houve normalização nos níveis séricos de vitamina D (106, 108). As pacientes que apresentaram um maior risco de fratura eram aquelas com níveis mais baixos de 25(OH)₂ D (108).

Lips repôs 400 U em idosos residentes em Amsterdan e não encontrou redução do número de fraturas de quadril, mas seus pacientes eram todos ativos, expunham-se regularmente ao sol, e tinham níveis séricos médios de 25(OH)₂ D acima de 40 nmol/L. Como neste estudo as pacientes que apresentaram fraturas tinham níveis inferiores a 30 nmol/L e a incidência de fraturas no estudo de Chapuy foi maior que neste últimos a tendência da literatura atual não é de considerar estes estudos antagônicos, mas sim como mais uma evidência de que, quando repomos Vitamina D não estamos prevenindo fraturas e sim tratando uma doença: a hipovitaminose D (58,109).

Bess Dawson-Hughes suplementou 500 mg de cálcio e 700 UI de vitamina D e encontrou uma diminuição da perda óssea e uma redução de fraturas não vertebrais. Novamente os níveis séricos médios de 25(OH)D eram baixos, por volta 33 ng/mL em homens e 27 ng/mL em mulheres (105). Ela também mostrou que a reposição de 400 UI de vitamina D durante o inverno reduziu a perda da massa óssea que ocorre neste período (110).

Outra questão importante é a influência do cálcio ingerido no metabolismo da Vitamina D. Uma dieta pobre em cálcio poderia aumentar a inativação metabólica da vitamina D (8,12). Por outro lado, uma vitamina D inadequada pode necessitar de níveis mais elevados de cálcio para a manutenção da massa óssea (72). Peacock suplementou 750 mg de cálcio elemento ou 15 (600 UI) µg 25(OH)D₃ ou placebo e

observou que o cálcio reduziu a perda óssea, o hiperparatireoidismo secundário e a taxa de renovação óssea; os efeitos da Vitamina D nesses parâmetros foram intermediários entre o placebo e o cálcio. O nível médio de vitamina D neste estudo foi de 60,5 nmol/L (111), ou seja mais que suficientes para manter uma massa óssea adequada. Em populações com uma dieta pobre em cálcio, doses maiores de Vitamina D seriam necessárias para a manutenção óssea (8,12), todavia mesmo doses altas de vitamina D podem não ser suficientes para manutenção óssea na deficiência severa de cálcio (112), por isso, a tendência atual é a de sempre repor cálcio junto com a vitamina D (58).

Em populações com fatores de risco importantes para hipovitaminose D, como os pacientes com praticamente nenhuma exposição ao sol, usuários de anticonvulsivantes, idosos, mulheres árabes que usam burca (vestimenta típica que deixa muito pouca pele exposta ao sol), etc., mesmo 600 UI via oral por dia, podem não ser suficientes para a manutenção de níveis adequados deste hormônio, por isso, alguns autores sugerem uma suplementação de 1000 UI/dia em populações de risco (49, 58,113).

Após a ingestão de 3000 UI dose única, via oral, os níveis séricos de Vitamina D normalizam em 72 horas e estes níveis permanecem estáveis por meses (33). Através desta observação vem se preconizando a reposição de vitamina D não através de doses diárias, mas sim mensais, trimestrais, semestrais ou até anuais. Estas doses poderiam ser 500 000 UI a cada 3 a 6 meses. Malabanan e. col. repôs 50 000 UI uma vez por semana por semana por 8 semanas (67) e demonstrou que os níveis séricos de Vitamina D mantinham-se estáveis por mais de seis meses. Adams e. col. administraram 50 000 UI duas vezes por semana por cinco semanas mais um

grama de cálcio diário e encontraram os mesmos resultados, estes pacientes foram acompanhados por 10 meses e os aumentos nos níveis séricos de Vitamina D se mantiveram estáveis durante este período (114).

A suplementação de Vitamina D parenteral vem sendo desencorajada, ela traz um risco desnecessário de hematomas e equimoses, principalmente em populações de risco que usam ácido acetil salicílico ou cumarínicos (58).

A Vitamina D pode ser adicionada aos alimentos, principalmente ao leite. Esta é a forma menos controlada, e não há estudos sobre sua real eficácia.

Resumindo: acredita-se que exista uma necessidade de suplementação de vitamina D, no entanto, não há consenso sobre a dose ideal, mas os trabalhos atuais apontam para pelo menos 400 a 600 UI por dia, preferencialmente acompanhada pela suplementação de cálcio com o objetivo de manter a massa óssea e evitar fraturas.

2.7.5) Prevalência de Hipovitaminose D

As concentrações séricas de Vitamina D tanto em adultos jovens quanto em idosos variam conforme a região geográfica, dependendo da latitude (64), sendo mais adequadas perto da linha do Equador. Variam também conforme a estação do ano, com picos no verão e nadir no inverno e os hábitos culturais dos povos, que modificam a exposição ao sol.

Tanto nos países escandinavos (nestes os níveis séricos de vitamina D são mais baixos), quanto nas Américas (próximo ao Equador) e em Israel estes níveis tendem a ser mais constantes. Já na Europa há uma nítida variação sazonal, com queda no outono/ inverno, chegando a existir uma prevalência de hipovitaminose D próxima a 40% em adultos jovens europeus no inverno (115).

Mesmo em áreas tropicais, fatores culturais que influenciam na exposição ao sol são muito importantes. Na Arábia Saudita há uma prevalência de hipovitaminose D de 40 % no inverno. Na Alemanha, imigrantes turcos têm níveis séricos de vitamina D mais baixos que os da população em geral (115).

Pacientes idosos e com fatores de risco tendem a ter níveis mais baixos de Vitamina D (58). Thomas e col. estudou a prevalência de hipovitaminose D em 290 pacientes internados em um hospital geral em Boston e encontrou 57% dos pacientes com níveis menores que 37 nmol/L e 22 % menores que 20nmol/L (70). Os resultados

foram reproduzidos na Finlândia: 37 nmol ou menos em 70 % das mulheres e 61 % dos homens internados em um hospital geral finlandês. Nesse estudo a hipovitaminose D aparece também em 44 % das mulheres e 37 % dos homens atendidos no ambulatório de medicina interna (87).

Em 1999 foi descrita hipovitaminose D na Etiópia (10° N, 2700 acima do mar) em pacientes jovens e saudáveis, sem fatores de risco e com exposição solar aparentemente adequada. Nesta população os níveis médios de Vitamina D eram muito baixos: 23nmol/L (116). Ainda neste ano a Hipovitaminose D também foi descrita em Barcelona (Espanha), nesse estudo 34% dos indivíduos atendidos em clínicas de atenção primária com mais de 65 anos apresentavam níveis séricos de 25(OH) Vitamina D inferiores a 25 nmol/L (117).

Existem poucos estudos sobre a prevalência de hipovitaminose D na América do Sul. Em Buenos Aires - Argentina (34° S) foram estudadas 357 mulheres entre 40 a 90 anos, atendidas ambulatorialmente. Estas mulheres tinham níveis séricos médios de Vitamina D próximos a 53 ± 18 nmol/L no inverno e 63 ± 21 nmol/L no verão. Destas mulheres 71,4 % apresentavam níveis de Vitamina D inferiores a 50 nmol/L no inverno e 27,2 % apresentavam estes níveis no verão. Do total destas mulheres apenas 5,2% apresentavam hiperparatireoidismo secundário (118). Ainda em Buenos Aires a hipovitaminose D também foi descrita em idosos (119) e crianças (120).

No Chile, em um estudo realizado em mulheres pós-menopausicas não se encontrou hipovitaminose D, apenas 2 mulheres (n=40) apresentaram níveis inferiores a 37 nmol/L (121).

No Brasil existem apenas 2 estudos sobre prevalência de hipovitaminose D. O primeiro, realizado em crianças no Recife (8° S) em 1984, não encontrou deficiência de vitamina D, os níveis séricos médios eram 108 nmol/L no verão e 106 nmol/L no inverno. O segundo, realizado em São Paulo, em 69 pacientes epiléticos usuários de anticonvulsivantes por pelo menos 5 anos e em 30 pacientes normais, encontrou níveis séricos médios de 25(OH)₂ D altos em ambos os grupos, 80 ± 25 nmol/L nos pacientes e 82 ± 25 nmol/L nos controles (122,123).

O Rio Grande do Sul, devido às suas características climáticas tem maior possibilidade de deficiência de vitamina D. Não se conhece a extensão deste problema em nosso meio.

3) IMPORTÂNCIA PARA O MEIO

Muito embora o Brasil seja um país tropical, existem fortes indícios que, no Rio Grande do Sul exista deficiência de vitamina D. A importância da luz solar no metabolismo dessa vitamina foi descrita nos parágrafos anteriores, contudo, em outros países com latitude semelhante à de nosso estado, essa hipovitaminose tem se apresentado repetidamente (70,87,116,117,118,119,121). Além disso, limitações motoras ou hábitos fazem com que muitos indivíduos não se exponham ao sol, o que ocasiona esta doença. Em grupos de risco, como pacientes internados, é bem provável que haja uma prevalência alta de hipovitaminose D.

Como já foi destacado, é importante que conheçamos a frequência desse problema em nossos pacientes pois o hiperparatireoidismo secundário e a própria hipovitaminose D fragilizam o osso predispondo a fratura.

Uma vez detectado, esse problema é de correção simples, atóxica e de baixo custo.

4) OBJETIVOS

O objetivo principal deste estudo foi avaliar a frequência de deficiência de Vitamina D em pacientes internados nas equipes de Medicina Interna do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Identificar fatores associados à deficiência de vitamina D e descrever a relação entre vitamina D, paratormônio, cálcio, magnésio e fosfatase alcalina são os objetivos secundários do estudo.

5) BIBLIOGRAFIA

- 1) Bouillon, R., Okamura, W. H. and Norman, A. W.. Structure-Function Relationships in the Vitamin D Endocrine System. *Endocr Rev*, 1995; 16(2): 200 – 257.
- 2) Norman, A. W.. On Becoming a Molecular Endocrinologist. *Steroids*, 2001; 66 : 129 – 136.
- 3) Nishii, Y. and Okano, T.. History of the Development of New Vitamin D Analogs: Studies on 22-oxacalcitriol (OTC) and 2 β -(3-hydroxypropoxy)calcitriol (ED-71). *Steroids*, 2001; 66 : 137 – 146.
- 4) Shuessler, M., Astecker, N., Herzig, G., Vorisek, G. and Schuster, I.. Skin is an Autonomous Organ in Synthesis, Two-Step Activation and Degradation of Vitamin D₃: CYP27 in Epidermis Completes The Set of Essential Vitamin D₃-Hydroxylases. *Steroids*, 2001; 66 : 399 – 408
- 5) Holick, M. F. . Vitamin D: Photobiology, Metabolism, and Clinical Applications in DeGroot, L. J. *Endocrinology*, 3th edition, 1995; 990 – 1011.
- 6) Norman, A. W. , Henry, H. L.; Bishop, . E.; Song, X.; Bula, C. and Okamura, W. H.. Different Shapes of the Steroid Hormone 1 α ,25(OH)₂-Vitamin D₃ Act

- as Agonists for Two Different Receptors in the Vitamin D endocrine system to Mediate Genomic and Rapid Responses. *Steroids*, 2001; 66 : 147 – 158.
- 7) Verboven C., Rabjns A, De Maeyer M., Van Baelen H., bouillon R., De Ranter C.. A structural basis for the unique binding features of the human vitamin D-binding protein. *Nat Struct Biol* 2002 Feb; 9 (2):131-6.
 - 8) Metabolism of Vitamin D. [http://www: Uptodate®.com/](http://www.Uptodate.com/)
 - 9) Fraser, D. R.. Vitamin D. *Lancet*, 1995; 345: 104 - 107.
 - 10) Omdahl, J. L., Bobrovnikova, E. A., Choe, S., Dwivedi, P.P. and May, B. K.. Overview of Regulatory cytochrome P450 Enzymes of the Vitamin D Pathway. *Steroids*, 2001; 66 : 381 – 389.
 - 11) Haussler, M. R. and McCain, T. A. . Basic and Clinical Concepts Related to Vitamin D Metabolism and Action. *N Engl J Med*, 1977; 297(18): 974 - 983.
 - 12) Clements, M. R.; Davies, M.; Hayes, M. E.; Hickey, C. D.; Lumb, G. A;Mawer, E. B.; and Adams, P. H. .The role of 1,25-Dihydroxyvitamin D in the Mechanism of Acquired Vitamin D Deficiency. *Clin Endocrinol*, 1992; 37: 17 - 27.
 - 13) MacDonald, N. P., Baudino, T. A., Tokumar, H., Dowd, D. R. and Zhang, C.. Vitamin D Receptor and Nuclear Receptor coactivators: Crucial Interactions in Vitamin D-Mediated Transcription. *Steroids*, 2001; 66 : 171 – 176.

- 14) Yamada, S., Yamamoto, K., Masuno, H. and Choi, M. Three-Dimensional Structure-Function Relationship of Vitamin D and Vitamin D Receptor Model. *Steroids*, 2001; 66 : 177- 187.
- 15) Mohr, C. S., Swamy, N., Xu, W. and Ray, R.. Why Do We Need a Three-Dimensional Architecture of the Ligand-Binding Domain of the Nuclear $1\alpha,25$ -dihydroxyvitamin D₃ Receptor? *Steroids*, 2001; 66 : 189 – 201.
- 16) Carlberg, C., Quack, M., Herdick, M, Bury, Y, Polly, P. And Toell, A. Central Role of VDR Conformations for Understanding Selective Actions of Vitamin D₃ Analogues. *Steroids*, 2001; 66 : 213 –221.
- 17) Braidman, I. P. and Anderson, D. C.. Extra-Endocrine Functions of Vitamin D. *Clin Endocrinol*, 1985; 23: 445 - 460.
- 18) Wilkinson, R. J.; Llewelyn, M.; toossi, Z.; Patel, P.; Pasvol, G.; Lalvani, A; Wright, D.; Latif, M. and Davidson, R. N.. Influence of Vitamin D Deficiency and Vitamin D Receptor Polymorphisms on Tuberculosis among Gujarati Asians in west London: a Case-control Study. *Lancet*, 2000; 355: 618 -621.
- 19) Holick, M. F. and Krane, S. M. Disorders of Bone and Mineral Metabolism. (340) In Harrison's principles of internal medicine. 15th edition <http://www.harrisononline.com/>
- 20) Henry, H. L.. The $25(\text{OH})\text{D}_3/1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -24R-Hydroxylase: a Catabolic or Biosynthetic Enzyme? *Steroids*, 2001; 66 : 391 – 398.

- 21) Leeuwen, J. P. T. M., Bernd, G. C. M., Driel, M., Buurman, C. and Pols, H. A. P.. 24,25-Dihydroxyvitamin D₃ and Bone Metabolism. *Steroids*, 2001; 66 : 375 – 380.
- 22) Boyan, B. D., Sylvia, V. L., Dean, D. D and Schwartz, Z.. 24,25-(OH)₂D₃ Regulates Cartilage and Bone Via Autocrine and Endocrine Mechanisms. *Steroids*, 2001; 66 : 363 – 374.
- 23) Pfeifer, M., Begerow, B. and Minne, H. W. Vitamin D and muscle function. *Osteoporos Int*, 2002; 13 (3): 187-94.
- 24) Bikle, D. D.. Clinical Counterpoint: Vitamin D: New Actions, New Analogs, New Therapeutic Potential. *Endocr Rev*, 1992; 13(4): 765 – 784.
- 25) Walters, M. R.. Newly Identified Actions of the Vitamin D Endocrine System. *Endocr Rev*, 1992; 13(4): 719 – 764.
- 26) Fonseca V, Mohiuddin J, Weerakoon J, Boss M, Mikhailidis DP, Dandona P. Plasma creatinine clearance in nutritional osteomalacia. *Lancet*, 1984, 1(8386):1093-5.
- 27) Willheim, M.; Thien, R.; Schratlbauer, K.; Bajna, E.; Holub, M.; Gruber, R.; Baier, K.; Pietschmann, P.; Reinisch, W.; Scheiner, O and Peterlik, M.. Regulatory effects of 1 α ,25-Dihydroxyvitamin D₃ on the Cytokine Production of Human Peripheral Blood Lymphocytes. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999; 84(10): 3739 - 3744.

- 28) Cross, H. S., Bareis, P., Hofer, H, Bischof, M. G., Bajna, E., Kriwanek, S., Bonner, E. and Peterlik, M.. 25-Hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase and Vitamin D Receptor Gene Expression in Human Colonic Mucosa is Elevated During Early Cancerogenesis. *Steroids*, 2001; 66 : 287 – 292.
- 29) Rashid, S. F., Mountford, J. C., Gombart, A. F. and Campbell, M. J.. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ Displays Divergent Growth Effects in Both Normal and Malignant Cells. *Steroids*, 2001; 66 : 433 – 440.
- 30) Zhao, X. and Feldman, D.. The Role of Vitamin D in Prostate Cancer. *Steroids*, 2001; 66 : 293 – 300.
- 31) Narvaez, C. J., Zinser, G. and Welsh, J.. Functions of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ in Mammary Gland: from Normal Development to Breast Cancer. *Steroids*, 2001; 66 : 301 – 308.
- 32) Rao, D. S., Campbel, M. J., Koeffler, H. P., Ishizuka, S., Uskokovic, M. R., Spagnuolo, P. and Reddy, G. S.. Metabolism of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ in Human Promyelocytic Leukemia (HL-60) Cells: In Vitro Biological Activities of the Natural Metabolites of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ Produced in HL-60 Cells. *Steroids*, 2001; 66 : 423 – 431.
- 33) Papapoulos, S. E., Clemens, T. L., Fraher, L. J., Glead, J. and O'Riordan, J. L. H. Metabolites of Vitamin D in Human Vitamin D Deficiency: Effect of Vitamin D₃ or 1,25-Dihydroxycholecalciferol. *Lancet*, 1980; 2: 612 -615.

- 34) Webb, A R.; Kline, L.; Holick, M. F.. Influence of Season and Latitude on the Cutaneous Synthesis of Vitamin D3: Exposure to Winter Sunlight in Boston and Edmonton Will Not Promote Vitamin D3 Synthesis in Human Skin. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988; 67(2): 373 -378.
- 35) Adams, J.; Clemensa, T. L.; Parrish, J. A and Holik, M. F.. Vitamin -D Synthesis and Metabolism After Ultraviolet Irradiation of Normal and Vitamin-D-Deficient Subjects. *N Engl J Med*, 1982; 306(12): 722 - 725.
- 36) Holick, M. F. Sunlight "D"ilemma: Risk of Skin Cancer or Bone Disease and Muscle Weakness. *Lancet*, 2001; 357: 4 - 6.
- 37) Agarwal, K. S., Mughal, M. Z., Upadhyay, P. Berry, j. L., Mawer, E. B.and Puliyeel, J. M. The impact of atmospheric pollution on vitamin D status of infants and toddlers in Delhi, India. *Arch Dis Child*, 2002; 87 (2):11-3.
- 38) Chesney, Russell W.; Rosen, John F.; Hamstra, Alan J.; Smith, Connie; Mahaffey, Kathryn and DeLuca, Hector F.. Absence of Seasonal Variation in Serum Concentrations of 1,25-Dihydroxyvitamin D Despite a Rise in 25-Hydroxyvitamin D in Summer. *J Clin Endocrinol Metab*, 1981; 53(1): 139 -142.
- 39) Sherman, E. S.; Hollis, b. W. and Tobin, J. D.. Vitamin D Status and Related Parameters in Healthy Population: The Effects of Age, Sex, and Season. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990; 71(2): 405 - 413.
- 40) Chapuy, M. C.; Schott, A M.; Garnero, P.; Hans, D.; Delmas, P.D.; Meunier, P. J. and Epidos Study Group. Healthy Elderly French Women Living at Home

- Have secondary Hyperparathyroidism and High Bone Turnover in Winter. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996; 81(3): 1129 - 1133.
- 41) Webb, A R.; Pilbean, C.; Hanafin, N.; Holick, M. F.. An Evaluation of the Relative Contributions of Exposure to Sunlight and of Diet to the Circulating Concentrations of 25-hydroxyvitamin D in an Elderly Nursing Home Population in Boston. *Am J Clin Nutr*, 1990; 51: 1075 - 1081.
- 42) Dawson-Hughes, B.; Harris, S. S. and Dallal, G. E.. Plasma Calcidiol, Season, and serum Parathyroid Hormone Concentrations in Healthy elderly Men and Women. *Am J Clin Nutr*, 1997; 65: 67 – 71
- 43) Rudnicki, M.; Thode, J.; Jorgensen, T.; Heitmann, B. L. and Sorensen, O H.. Effects of Age, Sex, Season and Diet on Serum Ionized Calcium, Parathyroid Hormone and Vitamin D in a Random Population. *J Intern Med*, 1993; 234: 195 - 200.
- 44) Matsouoka, L. Y.; Ide, L.; Wortsman, J.; MacLaughlin, J. ^a and Holik, M. F.. Sunscreens Suppress Cutaneous Vitamin D₃ Synthesis. *J Clin Endocrinol Metab*, 1987; 64(6): 1165 - 1168.
- 45) Farrerons, J. ; Barnadas, M. ; López-Navidad, A ; Renau, A; Rodríguez, J.; Yoldi, B. and Alomar, A . .Sunscreen and Risk of Osteoporosis in the Elderly: A Two-Year Follow-up. *Dermatology*, 2001; 202: 27 - 30.

- 46) Blank, S.; Scanlon, K. S.; Sinks, T. H.; Lett, S. and Falk, H. An Outbreak of Hypervitaminosis D Associated with the Overfortification of Milk from a Home-Delivery Dairy. *American Journal of Public Health*, 1995; 85(5): 656 - 659.
- 47) Jacobus, C. H.; Holick, M. F., Shao, Q.; Chen, T. C., Holm, I. A; Kolodny, J. M. ; Fuleihan, G. E.. Hypervitaminosis D Associated with Drinking Milk. *N Engl J Med*, 326(18): 1173 - 1177
- 48) Pettifor, J. M.; Bikle, D. D.; Cavaleros, M.; Zachen, D.; Kandar, M. C. and Ross, F. P..Serum Levels of Free 1,25-Dihydroxyvitamin D in vitamin D Toxicity. *Ann Intern Med*, 1995; 122(7): 511 - 513.
- 49) .Utiger, R. D. The need for More Vitamin D. *N Engl J Med*, 1998; 338(12): 828 - 829.
- 50) Vieth, R.; Chan, P. R. and MacFarlane, G. D.. Efficacy and Safety of Vitamin D₃ Intake Exceeding the Lowest Observed adverse Effect Level. *Am J Clin Nutr*, 2001; 73: 288 - 294.
- 51) Brown AJ., Therapeutic uses off vitamin D analogues. *Am J Kidney Dis*, 2001; 38 (5 suppl 5): S3-S19.
- 52) Steinmeyer, A., Schwartz, K., Haberey, M., Langer, G. and Wiesinger, H.. Synthesis and Biological Activities of a New Series of Secosteroids: Vitamin D Phosphonate Hybrids. *Steroids*, 2001; 66 : 257 – 266.

- 53) Thacher, T. D. Images in Clinical Medicine: Nutritional rickets. *N engl J Med*, 1999, 341: 576
- 54) Villareal, D. T.; Civitelli, R.; Chines, A and Avioli, L. V.. Subclinical Vitamin D Deficiency in Postmenopausal Women with Low Vertebral Bone Mass. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991; 72: 628 - 634.
- 55) Woitge, H. W.; Scheidt-Nave, C.; Kissling, C.; Leidig-Bruckner, G.; Meyer, K.; Grauer, A.; Scharla, S. h.; Ziegler, R. and Seibel, M. J. Seasonal Variation of Biochemical Indexes of Bone Turnover: Results of a Population-Based Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998; 83(1): 68 - 75.
- 56) Freaney, R.; McBrinn, Y. and Mckenna, M. Secondary Hyperparathyroidism in Elderly People: Combined Effect of Renal Insufficiency and Vitamin D Deficiency. *Am J Clin Nutr*, 1993; 58: 187 - 191.
- 57) Kinyamu, H. K.; Gallagher, J. C.; Balhoen, K. E.; Petranick, K. M. and Rafferty K. A.. Serum Vitamin D Metabolites and Calcium Absorption in Normal Young and Elderly Free Living Women and in Women Living in Nursing Homes. *Am J Clin Nutr*, 1997; 65: 790 - 797.
- 58) Lips, P.. Vitamin D Deficiency and Secondary Hyperparathyroidism in the Elderly: Consequences for Bone Loss and Fractures and Therapeutic Implications. *Endocr Rev*, 22(4): 447 – 501.

- 59) Khaw, K.; Sneyd, M. and Compston, J.. Bone Density Parathyroid Hormone and 25-hydroxyvitamin D concentrations in Middle Aged Women. *BMJ*, 1992; 305: 273 -277.
- 60) LeBoff, M. S.; Kohlmeier, L.; Hurwitz, S.; Franklin, J.; Wright, J. and Glowacki, J. Occult Vitamin D Deficiency in Postmenopausal US Women with Acute Hip Fracture. *JAMA*, 1999; 281(16): 1505 -1511.
- 61) Lips, P.; Hackeng, W. H. L.; Jongen, M. J. M.; Van Ginkel, F. C. and Netetelenbos, J. C. . Seasonal Variation in Serum Concentrations of Parathyroid Hormone in Elderly People. *J Clin Endocrinol Metab*, 1983; 57(1): 204 -206.
- 62) Clemens, T. L.; Zhou, X.; Myles, M. Endres, D. and Lindsay, R.. Serum Vitamin D2 and Vitamin D3 Metabolite Concentrations and Absorption of Vitamin D2 in Elderly Subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 1986; 63(3): 656 - 660.
- 63) Boonen, S, Aerssens, J, Dequerker, J. Age related endocrine deficiencies and fractures of the proximal femur. II. Implications of Vitamin D deficiency in the elderly. *J Endocrinol* 1996, 149:13-7.
- 64) Barker, MR, McDonnel, H, Peacock, M, Nordin, BEC. Plasma 25-hydroxy vitamin D concentrations in patients with fractures of the femoral neck. *BMJ*, 1979,1:589.

- 65) Rimaniol, J. M.; Authier, F. J. and Chariot, P.. Muscle Weakness in Intensive Care Patients: Initial Manifestation of Vitamin D Deficiency. *Intensive Care Med*, 1994; 20: 591 - 92.
- 66) Bellamy, R.. Evidence of Gene-environment interaction in development of tuberculosis. *Lancet*, 2000; 355: 588 - 589.
- 67) Malabanan, A ; Veroniks, I. E; Holick, M. F. Redefining Vitamin D Insufficiency. *Lancet*, 1998; 351(9105): 805 - 806.
- 68) Harris, S. S.; soteriades, E.; Coolidge, J. A. S.; Mudgal, S. and Dawson-Hughes, B.. Vitamin D Insufficiency and Hyperparathyroidism in a Low Income, Multiracial, Elderly Population. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000; 85(11): 4125 - 4130.
- 69) Alagöl, F.; Shihadeh, y.; Boztepe, H.; Tanakol, R.; Yarman, S. and Sandalci; Ö.. Sunlight Exposure and Vitamin D Deficiency in Turkish Women. *J Endocrinol Invest*, 2000; 23: 173 - 177.
- 70) Thomas, M. K.; Lloyd-jonesw, D. M.; Thadhani, R. I.; Shaw, A. C.; Deraska, D. J.; Kitch, B. T.; Vanvakas, E. C.; Dick, I. M.; Prince, R. L. and Finkeslstein, J. S.. Hypovitaminosis D in Medical Inpatients. *N Engl J Med*, 1998; 338(12): 777 - 785.
- 71) Compston, J. E. Vitamin D Deficiency: Time for Action. *BMJ*, 1998; 317: 1466 - 1467.

- 72) Aksnes, L.; Rodland, O.; Bakke, K. J. and Aarskog, D.. Serum Levels of vitamin D Metabolites in the Elderly. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 1989;121: 27 - 33.
- 73) Holik, M. F.; Matsuoka, L. Y. and Wortsman, J. Age, Vitamin D , and Solar Ultraviolet. *Lancet*, 1989; 2: 1104 - 1105.
- 74) Heaney, R. P. Editorial: More evidence and Still No Action. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000; 85(9): 3009 - 3010.
- 75) Jacques, P. F.; Felson, D. T. ; Tucker, k. L.; Wilson, P. W. F.; Rosenberg, I. H. and Rush, D..Plasma 25-hydroxyvitamin D and Its Determinants in an Elderly Population Sample. *Am J Clin Nutr*, 1997; 66: 929 - 936.
- 76) Van Der Wielen, R. P. J.; Löwik, M. R. H.; Van Den Berg, H.; Groot, L.; Haller, J.; Moreiras, O. and Van Staveren, W. A. Serum Vitamin D Concentrations Among Elderly People in Europe. *Lancet*, 1995; 346: 207 - 210.
- 77) Gloth, F. M.; Gungberg, C. M.; Hollis, B. W.; Haddad, J. G. and Tobin. J. D.. Vitamin D Deficiency in Homebound elderly Persons. *JAMA*, 1995; 274(21): 1683 – 1686.
- 78) Kyriakidou-Himonas, M.; Aloia, J. F. and Yeh, J. K. Vitamin D Supplementation in Postmenopausal Black Women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999; 84(11): 3988 - 3990.

- 79) Guinot, C., Malvy, D., Preziosi, P., Galan, P., Chapuy, M.C., Maamer, M., Arnaud, S., Meunier, P., Tschachler, E. and Hercberg, S.. Vitamine D Sérique et Phototype d'une Population Générale Adulte en France. (full text in english on www.emed.com/ad). *Ann Dermatol Venereol* 2000; 127: 1073 – 1076.
- 80) Awumey, E. M. K.; Mitra, D. A.; Hollis, B. W.; Kumar, R. and Bell, N. H.. Vitamin D Metabolism Is Altered in Asian Indians in the Southern United States: A Clinical Research Center Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998; 83(1): 169 -173.
- 81) Dawson-Hughes, B.; Harris, S.; Krall, E A and Dallal, G. E. Effect of Calcium and Vitamin D Supplementation on Bone Density in Men and Women 65 Years of age or Older. *N Engl J Med*, 1997; 337(10): 670 - 676.
- 82) Schaefer, K, Herrath, D, Kraft, D. Disordered calcium metabolism during anticonvulsant treatment. *Ger Med*, 1973, 3:140-4
- 83) Hahn TJ. Anticonvulsant therapy and vitamin D. *Ann Intern Med*, 1973, 78(3):308-9.
- 84) Rejnmark, L.; Vestergaard, P.; Heickendorff, L.; Andreasen, F. and Mosekilde, L.. Effects of Thiazide - and Loop - diuretics, Alone or in Combination, on Calcitropic Hormones and Biochemical Bone Markers: a Randomized Controlled Study. *J Intern Med*, 2001; 250: 144 - 153.

- 85) Schaefer, K, Herrath, D, Kraft, D. Disordered calcium metabolism during anticonvulsant treatment. *Ger Med*,1973,3:140-4
- 86) Sato, Y., Kuno, H., Asoh, T., Honda, Y. and Oizumi, K.. Effect of Immobilization on Vitamin D Status and Bone Mass in Chronically Hospitalized Disabled Stroke Patients. *Age Ageing*, 1999; 28: 265 – 269.
- 87) Kauppinen-Mäkelin, R.; Tähtelä, R.; Löyttyniemi, E.; Kärkkäinen, J. and Välimäki, M. J.. A high Prevalence of Hypovitaminosis D in Finnish Medical In and Outpatients. *J Intern Med*, 2001; 249: 559 - 563.
- 88) Ferrier, IN, Leake, A, Taylor, GA, Mcleight, IG, Fairbairn, AF, Robinson, CJ, Francis, RM, Edwarson, JA. Reduced gastrointestinal absorption of calcium in dementia. *Age Ageing*, 1990,19(6): 368-75.
- 89) Liedman, B,Bosaeus, I, Mellström, D, Lundell, L. Osteoporosis after total gastrectomy. Results of a prospective, clinical study. *Scand J Gastroenterol*, 1997, 32(11):1090-5.
- 90) Sato, Y.; Kikuyama, M. and Oizumi, K.. Fracture History and Bone Loss in Patients with MS. *Neurology*, 1998; 51(4): 1161 -1165.
- 91) Cosman, F.; Nieves, J.;Komar, L.; Ferrer, G. ; Herbert, J.; Formica, C.; Shen, V. and Lindsay, R..High Prevalence of Vitamin D Deficiency and Reduced Bone Mass in Parkinson's Disease. *Neurology*, 1997; 49(5): 1273 -1278.

- 92) Lark, R. K., Lester, G. E., Ontjes, D. A; Blackwood, A D.;Hollis, B. W. and Hensler, M. M. .Diminished and Erratic Absorption of Ergocalciferol in Adult Cystic Fibrosis Patients. *Am J Clin Nutr*, 2001; 73: 602 -606.
- 93) Vogelsang, H, Schöfl, R, Tillinger, W, Ferenci, P, Gangl, 25-hydroxyvitamin D in patients with Crohn's disease and with pancreatic insufficiency. *Wien Klin Wochenschr*, 1997,109(17):678-82.
- 94) Yumita, S, Suzuki, M, Akiba, T, Akizawa, T, Seino, Y, Kurokawa, K. Levels of serum 1,25(OH)₂D in patients with pre-dialysis chronic renal failure. *Tohoku J Exp Med*, 1996, 180(1):45-56.
- 95) Pollak, R. D.; Rachmilewitz, E.; Blumenfeld, A; Idelson, M. and Goldfarb, A W.. Bone Mineral Metabolism in Adults with β -Thalassaemia Major and Intermedia. *Br J Haematology*, 2000; 111: 902 -907.
- 96) Kröger H, Penttilä, IM, Alhava, EM. Low serum vitamin D metabolites in women with rheumatoid arthritis. *Scand J. Rheumatol*,1993,22(4):172-7.
- 97) St John, A; Thomas, M. B; Davies, C. P.; Mullan, B.; Dick, I.; Hutchison, B.; Van Der Schaff, A and Prince, R. L.. Determinants of Intact Parathyroid Hormone and free 1,25-Dyhydroxyvitamin D Levels in Mild and Moderate Renal Failure. *Nephron*, 1992; 61: 422 - 427.
- 98) Shane, E, Mancini, d, Aaronson, K, Silverberg, SJ, Seibel, MJ, Addesso, V, McMahon, DJ. Bone mass, vitamin D deficiency, and hyperparathyroidism in congestive heart failure. *Am J Med*, 1997, 103(3):197-207.

- 99) Hartwell, D, Riis, BJ, Christiansen, C. Changes in vitamin D metabolism during natural and medical menopause. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990, 71(1):127-32.
- 100) Kuenh, E. W.; Anders, H. J.; Bogner, J. R.; Obermaier, J.; Goebel, F. D. and Schlöndorff, D.. Hypocalcaemia in HIV infection and AIDS. *J Intern Med*, 1999; 245: 69 - 73.
- 101) Corless D., Gupta, S. P., Switala, S., Boucher, B. J., Barragry, J. M., Cohen, R. D. and Diffey, B. L.. Response of plasma 25-hydroxyvitamin D to ultraviolet irradiation in long-stay geriatric patients. *Lancet*, 1978; 2: 649-651.
- 102) Khaw, K. T., Seragg, R. and Murphy, S. Single dose cholecalciferol suppress the winter increase in parathyroid hormone concentrations in health men and women. *Am j Clin Nutr*, 1994; 59: 1040-44.
- 103) Russel, R. M. and Suter, P. M. Vitamin Requirements of Elderly People: an update. *Am J Clin Nutr*, 1993; 58: 4 -14.
- 104) Ooms, M. E.; Roos, J. C.; Bezemer, P. D.; Vijgh, W. J. F.; Bouter, L. M.; Lips, P.. Prevention of Bone Loss by Vitamin D Supplementation in Elderly Women: A Randomized Double-Blind Trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995; 80(4): 1052 -1058.
- 105) Dawson-Hughes, B.; Harris, S. S.; Krall, E. A.; Dallal, G. E.; Falconer, G. and Green, C. L.. Rates of Bone Loss in Postmenopausal Women Randomly

- Assigned to One of Two Dosages of Vitamin D. *Am J Clin Nutr*, 1995; 61: 1140 -1145..
- 106) Chapuy, M. C. , Arlot, M. E. , Duboeuf F. D. , Brun, J. , Crouzet, B. C., Arnaud, S. , Delmas, P. D. and Meunier, P. J. Vitamin D₃ and Calcium to Prevent Hip Fractures in Elderly Women. *N Engl J Med*, 1992; 327(23): 1637 - 1642.
- 107) Krall, E. A.; Sahyoun, N.; Tannerbaum, S.; Dallai, G. E. and Dawson-Hughes, B.. Effect of Vitamin D Intake on Seasonal Variations in Parathyroid Hormone Secretion in Postmenopausal Women. *N Engl J Med*, 1989; 321(26): 1777 - 1783.
- 108) Chapuy, M. C; Arlot, M. E, Delmas, P. D. and Meunier, P. J.. Effect of Calcium and Cholecalciferol Treatment for Three Years on Hip Fractures in Elderly Women. *BMJ*, 1994; 308: 1081 -1082.
- 109) NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, diagnosis, and Therapy. *JAMA*, 2001; 285(6): 785 - 795.
- 110) Dawson-Huges, B.; Dallal, G. E.; Krall, E. ^a; Harris, S.; Sokoll, L. J. and Falconer, G. Effect of Vitamin D Supplementation on Wintertime and Overall Bone Loss in Healthy Postmenopausal Women. *Ann Intern Med*, 1991; 115(7): 505 –512
- 111) Peacock, M.; Liu, G.; Carey, M.; McClintock, R.; Ambrosius, W.; Hui, S. and Jonston, C. Effect of Calcium or 25OH Vitamin D₃ Dietary Supplementation

- on Bone Loss at the Hip in Men and Woman over the Age of 60. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000; 85(9): 3011 -3019.
- 112) Thacher, T. D. , Ficher, P. R., Pettifor, J. M., Lawson, J. O., Isichei, C. O., Reading, j. C. and Chang, G. M..A Comparison of Calcium, Vitamin D orBoth for Nutritional Rickets in Nigerian Children. *N Engl J Med*, 342: 563-568.
- 113) Glerup, H.; Mikkelsen, K.; Poulsen, L.; Hass, E.; Overbeck, S. Thonmsen, J.; Charles, P. and Eriksen, E. F. . Commonly Recommended Daily Intake of Vitamin D is Not Sufficient if Sunligh Exposure is Limited. *J Intern Med*, 2000; 247: 260 -268.
- 114) Adams, J. S.; Kantorovith, V.; Wu, C.; Javanbakht, M. and Hollis, B. W.. Resolution of Vitamin D Insufficiency in Osteopenic Patients Results in Rapid Recovery of Bone Mineral Density. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999; 84(8): 2729 - 2730.
- 115) McKenna, M. J.. Differences in Vitamin D Status Between Countries in Young Adults and Elderly. *Am J Med*, 1992; 93: 69 -77.
- 116) Feleke, Y.; Abdulkadir, J.; Mshana, R.; Mekbib, T.; Brunvand, L.; Berg, J. P. and Falch, J. A.. Low Levels of Serum Calcidiol in an African Population Compared to a North European Population. *Eur J Endocrinol*, 1999; 141(4): 358 -360.
- 117) Gonzales-Clemente, J. M., Martinez-Osaba M. J., , Minarro, A, Delgado, M. P., Mauricio, D. and Ribera, F. Hypovitaminosis D: its High Prevalence in

- Elderly Outpatients in Barcelona. Associated factors. *Med Clin (Barc)*, 1999; 113 (17) : 651-5.
- 118) Nierman D. M., Mechanick J. I, Fradinger E. E. and Zanchetta j. R..Vitamin D Status in Women Living in Buenos Aires. *Medicina (B Aires)*,1999; 59 (5 Pt 1): 449-52.
- 119) Plantalech, L., Knoblovits, P., Cambiazzo, E., Balzaretti, M., Oyamburu, J., Bonetto, A., Signorelli, C., Fainstein, I. y Gutman, R. Hipovitaminosis D en Ancianos Institucionalizados de Buenos Aires. *Medicina (B. Aires)*, 1997; 57 (1): 29 – 35.
- 120) Oliveri, B. Cassinelli, H., Ayala, M. y Mautalen, C. Prevención del Déficit de vitamina D en Ushuaia, Argentina. *Arch. Argent. Pediatr*, 1995; 93 (2): 66-70.
- 121) Rodríguez Portales, J. A. Hipovitaminosis D en Mujeres Postmenopáusicas con Masa Ósea Baja en la Región Metropolitana. *Rev. Méd. Chile*, 2001; 129 (8): 849- 52.
- 122) Linhares, E. R., Jones, D. A. Round, J. M. and Edwards, R. H. Effect of Nutrition on Vitamin D Status: Studies on Healthy and Poorly Nourished Brazilian Children. *Am J Clin Nutr*, 1984, 39 (4): 625- 30.
- 123) Filardi, S., Guerreiro, C. A. M., Magna, L. A., Marques, J. F.. Bone Mineral Density, Vitamin D and Anticonvulsant Therapy. *Arq Neuropsiquiatr*, 2000: 58(3-A): 616-620.

6) ARTIGO CIÊNTEFICO EM INGLÊS

HYPOVITAMINOSIS D IN SOUTH BRAZIL: A STUDY OF MEDICAL INPATIENTS.

Melissa Orlandin Premaor,

Tania Weber Furlanetto.

Internal Medicine Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil;

Department of Internal Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

Abstract

Vitamin D deficiency causes bone loss and an increased risk of fractures. Reports of hypovitaminosis D have been made in tropical countries, but this hormone has seldom been studied in Brazil. Our purpose was to study the prevalence of hypovitaminosis D in patients hospitalized in internal medicine wards of a general hospital in Southern Brazil (30° south latitude). We studied all adult patients (>19 years) hospitalized in the internal medicine wards of Hospital de Clínicas de Porto Alegre in October 2000. We measured 25-OH vitamin D - 25(OH)D -, parathormone (PTH), total and ionic calcium, phosphorus, magnesium, alkaline phosphatase, and serum albumin. Factors potentially associated with Vitamin D deficiency were also investigated during clinical examination. Of the patients studied, 33% had serum 25(OH)D concentrations < 25 nmol/L, and 44.5% had serum 25(OH)D concentration ≥ 25 and < 50 nmol/L. In patients with serum 25(OH)D concentrations of up to 50 nmol/L, mean serum concentrations of total and ionic calcium, phosphorus and albumin were lower, and mean serum PTH concentration was higher. In patients with hypovitaminosis D and normal serum albumin concentrations, PTH concentrations were higher than in patients with hypoalbuminemia. Anamnesis and physical examination did not yield any data associated with hypovitaminosis D. Conclusion: The prevalence rate of hypovitaminosis D in patients hospitalized in internal medicine wards in Southern Brazil in early spring is very high, and is accompanied by a moderate increase in PTH concentration, and a moderate reduction of serum concentrations of calcium, phosphorus and albumin. This prevalence rate may have been overestimated in patients with hypoalbuminemia because it was calculated according to total serum 25(OH)D.

Introduction

Vitamin D was discovered in the beginning of last century. At that time, it was classified as a micronutrient, and, thus, called a vitamin. Some time later, it was discovered that exposure of the skin to sunlight or artificial ultraviolet light promoted the production of Vitamin D (cholecalciferol) by converting a precursor, 7-dehydrocholesterol, and that this mechanism maintained adequate concentrations of this vitamin in human beings. The importance of this vitamin as a humoral factor is well established. It participates in calcium metabolism and maintains bone mass (1). Other functions of this hormone, such as participation in endogenous creatinine clearance (2), immune response (3, 4) and maintenance of skeletal muscles (1), have also been described.

Severe Vitamin D deficiency causes rickets in children and osteomalacia in adults. Hypovitaminosis D has recently been described as a disease. It progresses slowly and, very often, subclinically. It causes secondary hyperparathyroidism (5, 6, 7), loss of bone mass (5, 8) and, eventually, higher risk of fractures (9, 10).

Measurement of total 25(OH)D concentration is considered to be the best method to diagnose hypovitaminosis D. Serum concentrations below 50 nmol/L are sufficient to cause an increase in parathormone concentration and bone loss (11).

Serum Vitamin D concentration, both in young adults and in the elderly, varies according to the geographical region, and is dependent on latitude (12). It is higher

near the Equator and in areas of dry weather (12). However, Vitamin D deficiency has also been reported in low latitude areas (13, 14). Hypovitaminosis D has already been described in Latin America (15,16). Few studies so far have been conducted to determine its prevalence in Brazil (17,18). In Rio Grande do Sul, a state in Southern Brazil, there is a higher risk of Vitamin D deficiency because of the latitude.

Hypovitaminosis D is very frequent in older individuals (12) with chronic diseases, such as dementia (19,20), gastrointestinal tract diseases (21,22), chronic renal disease (23), rheumatoid arthritis (24), congestive cardiac failure (25), and in the post-menopausal period (26). It has also been found in patients who were administered anticonvulsive drugs and other medications (27, 28), in institutionalized patients (29,30) and in patients in general hospitals (31,32).

The general purpose of our study was to evaluate the prevalence of Vitamin D deficiency in patients hospitalized in internal medicine wards of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil, in early spring. Specific purposes were to identify factors associated with Vitamin D deficiency and to evaluate the correlation between Vitamin D, parathormone and calcium.

Material and methods

All patients hospitalized in internal medicine wards of Hospital de Clínicas de Porto Alegre in October 2000 were invited to participate in this cross-sectional study. This month was chosen because it is the first month of spring in Brazil. Early spring is the time of the year when the lowest serum Vitamin D concentrations were found in different regions of the world (12). No patients were excluded from the study.

Blood and urine samples were collected between 6 and 8 a.m. in the first 24 hours of hospitalization. Serum and urine were frozen at -70° C, and intact parathormone and 25(OH)D concentrations were measured in the same assay. A radioimmunoassay (Nichols®, San Juan Capistrano – CA/USA) was used to measure 25(OH)D concentration. The intra- and interassay coefficients of variation (CV) were 5% and 8.1%, respectively. Chemiluminescence (Immulite®, Los Angeles – CA/USA) was used for PTH, with intra- and interassay CVs of 5.4% and 5%, respectively. Serum ionic calcium, total calcium, phosphorus, magnesium, creatinine, albumin and alkaline phosphatase concentrations, as well as urinary creatinine and calcium, were measured by routine methods of the biochemistry laboratory of Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

The following anamnesis and physical examination data were collected: age, skin phototype, sex, type of housing, physical activity and exposure to sunlight according to a standard questionnaire (33,), cause of hospitalization, length of

underlying disease, medication, smoking, alcohol use, and body mass index (weight [kg]/height² [m]).

Hypovitaminosis D was classified as severe when serum 25(OH)D concentration was lower than 25 nmol/L (< 10 ng/mL), and as moderate when it was higher than or equal to 25 and lower than 50 nmol/L (≥ 10 and < 20 ng/mL) (5, 23, 24). Normal PTH values were calculated as PTH mean \pm standard deviation in patients with 25(OH)D higher than 50 nmol/L (34,35).

Statistical analysis

The prevalence rate of hypovitaminosis D was calculated. Possible associated factors were evaluated by means of the following tests, as applicable: Student t , Mann-Whitney, ANOVA, Kruskal Wallis, Fischer exact, χ^2 and χ^2 with Yates correction. Pearson and Spearman coefficients were used to calculate correlations for normally and non-normally distributed data. Multiple linear regression was used to isolate possible confounding variables. Data were analyzed with the software SPSS® 10.0 for Windows (USA).

Ethical considerations

This study was approved by the Ethics Committee of Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Informed consent was obtained from all patients that agreed to participate in the study. Patients were only exposed to the risk of a venous puncture, which was considered minimal risk by the Ethics Committee. Vitamin D medication, 400 UI administered orally, was given to all patients that had hypovitaminosis D.

Results

In October 2000, 150 patients were hospitalized in the internal medicine wards of Hospital de Clínicas de Porto Alegre, and 81 accepted to participate in this study. Patients' characteristics are described in Table 1. These characteristics were not significantly different from those of individuals that were not evaluated. Forty-four (54.3%) patients were male, 37 (45.7%) were older than 65 years, and 47 (58.8%) were light skinned. Most patients had been hospitalized due to respiratory infection, cancer, cerebral vascular accident, and peripheral vascular disease. Mean serum 25(OH)D concentration was 37.69 ± 21.35 nmol/L.

Hypovitaminosis D was severe in 27 (33.3%) patients, and moderate in 36 (44.5%). (Figure 1)

No anamnesis or physical examination data were associated with hypovitaminosis D. Data on exposure to sunlight was not associated to hypovitaminosis either. (Table 2)

Patients with serum 25(OH)D concentrations below 50 nmol/L had lower mean serum concentrations of total calcium, ionic calcium, phosphorus and albumin. Their serum PTH was about 30 pg/mL higher than PTH of patients with adequate Vitamin D concentrations, as shown in Figure 3. There were no significant differences in mean serum concentrations of creatinine, magnesium and alkaline phosphatase, or in urinary calcium and phosphorus concentrations.

Serum 25(OH)D concentrations were positively correlated with total and ionic calcium, phosphorus and albumin, and negatively correlated with PTH, as shown in Figure 4. Multiple linear regression revealed that PTH response to Vitamin D was constant when adjusted to magnesium concentration, exposure to sunlight, and amount of physical exercise. PTH response to 25(OH)D was independently affected by calcium, phosphorus, and albumin. PTH response to calcium was constant even after adjustment to albumin. Albumin affects the model independently of calcium (Table 3).

Only 8 patients had PTH concentrations below 10 pg/mL; serum 25(OH)D concentrations were greater than 100 nmol/L for three of them, and greater than 50 nmol/L for two. Of the three patients with hypovitaminosis D and low PTH concentrations, one had bone metastasis [25(OH)D = 31.7 nmol/L, albumin = 3.4 g/dL, ionic calcium = 5.0 mg/dL], one was taking thiazide diuretics [25(OH)D = 29.1 nmol/L, albumin = 2.5 g/dL, ionic calcium = 8.0 mg/dL], and the other had diabetes [25(OH)D = 13.56 nmol/L, albumin = 3.5 g/dL, ionic calcium = 4.6 mg/dL].

Of the patients with hypovitaminosis D, 23 (37%) had secondary hyperparathyroidism (PTH \geq 47.8 pg/mL). Characteristic clinical signs were not observed in these patients. Serum albumin was also significantly different, as shown in Figures 5 and 6.

In the group of patients with hypovitaminosis D, patients with normal serum albumin concentrations (\geq 3.5 g/dL) had mean serum PTH concentrations higher than patients with hypoalbuminemia (Figure 7). Results for this group of patients revealed a direct correlation between 25(OH)D and albumin ($r = 0.356$, $p = 0.005$), and between albumin and PTH ($r = 0.269$, $p = 0.036$).

Discussion

Few studies about the prevalence of hypovitaminosis D have been conducted in Brazil. Until recently, this disease was believed to be nonexistent in the Brazilian population. The first studies, conducted with children in Recife in 1984, revealed a high mean concentration of serum 25(OH)D (108 nmol/L) (17). In the late 90s, several studies reported hypovitaminosis D in tropical and subtropical countries (12,13,14,15,36). Our study evaluated the prevalence of Vitamin D deficiency in patients hospitalized in internal medicine wards of Hospital de Clínicas de Porto Alegre in early spring. Prevalence rates measured according to serum 25(OH)D concentrations were very high, and serum 25(OH)D concentration correlated directly with albumin, calcium, and phosphorus concentrations, and inversely with PTH. Serum 25(OH) concentrations were lower than 50 nmol/L in 77.8% of the patients, and lower than 25 nmol/L in 33.3%.

The values of 25(OH)D that define hypovitaminosis D are not well established yet. Measurement of total 25(OH)D is the method most widely accepted for this diagnosis. Several studies have used different methods to measure 25(OH)D, and have established several cutoff points for hypovitaminosis D. We measured 25(OH)D concentrations by radioimmunoassay with low intra- and interassay coefficients. We classified 25(OH)D concentrations below 25 nmol/L as severe deficiency, and concentrations between 25 and 50 nmol/L as moderate. This cutoff point may be too high, and, consequently, prevalence of hypovitaminosis D might have been

overestimated. However, we observed a moderate serum PTH increase in the group of patients with 25(OH)D < 50 nmol/L, and serum calcium and phosphorus concentrations were lower than for the other patients. We thus concluded that, in our region, patients with 25(OH)D concentrations up to 50 nmol/L had metabolic and biochemical disorders compatible with hypovitaminosis D.

Tomas et al. were the first to describe hypovitaminosis D in patients in a general hospital. Their study was conducted in Boston in 1994, and revealed that 57% of the patients had 25(OH)D concentrations below 37 nmol/L; when patients were studied in winter, the prevalence rate rose to 63% (31). A study conducted in Finland in 1998 reported very similar findings: 61% of the men and 70% of the women hospitalized in clinical wards of the hospital under study had 25(OH)D concentrations lower than 37 nmol/L (32).

More than 45% of our patients were 65 years or older; most of them were light skinned; about one third walked more than 3 hours a week; and only a few were bedridden. Surprisingly, over 76% of the patients had 3 or more hours a week of exposure to sunlight, which in Porto Alegre, 30° south latitude, should be enough for the skin to produce Vitamin D. The characteristics of the patients that refused to participate in the study were similar to those of the study subjects. Therefore, their non-participation probably did not affect our results. What are, then, the factors that caused such high prevalence of hypovitaminosis D among our patients?

Exposure to sunlight was assessed by anamnesis, and may be overestimated, or maybe older and sick individuals need greater exposure to sunlight for adequate production of Vitamin D. The conversion of 7-dehydrocholesterol into vitamin D in the elderly is decreased, which may contribute to the fact that an apparently adequate

exposure to sunlight may be insufficient to keep enough vitamin D stored. Other possible factors may be the quality of sunlight, pollution, and air humidity, which reduce the amount of UVB rays that reach the skin. Air humidity is very high in our region, and reaches 90% most days. This factor may contribute to a reduction of ultraviolet light that reaches the skin.

We did not evaluate Vitamin D intake. However, we inferred that it was low among our patients because our population is not used to eating fish and there is no addition of Vitamin D to foods in our country. Only three patients took oral Vitamin D supplements. One of them had a 25(OH)D concentration above 100 nmol/L; the other two had concentrations below 15 nmol/L.

A diet poor in calcium may contribute to hypovitaminosis D by increasing 25(OH)D clearance. Reduction of calcium absorption in the intestines causes an increase in PTH, and increases the conversion of 25(OH)D into 1.25(OH)D. We do not know how much this factor has contributed to the high prevalence of hypovitaminosis D among our population because we did not measure calcium intake. However, two other studies conducted in poor urban areas of São Paulo found low calcium intake among the study population (37, 38).

Anamnesis and physical examination data did not reveal any factors associated with Vitamin D deficiency. Well-established factors, such as glomerular filtration, alcohol or anticonvulsive drug abuse, were not found to be associated with hypovitaminosis D either.

There was an inverse correlation between 25(OH)D and parathormone, and a direct correlation between 25(OH)D and total calcium, ionic calcium, and phosphorus, as expected. It is difficult to define a cutoff point for insufficient serum 25(OH)D

concentrations. The increase in serum PTH concentrations may be used as a parameter, but it follows a continuum, that is, the lower the 25(OH)D concentrations, the higher the parathormone concentrations and the lower the total calcium, ionic calcium and phosphorus concentrations. Kauppinen-Mäkelin et al. found progressively higher values of parathormone for several Vitamin D cutoff points, which corroborates this hypothesis (32). The most useful method to define a cutoff point is to establish it as the value at which morbidity and mortality increase, but no studies have investigated this outcome.

Not all patients with serum 25(OH)D concentrations below 50 nmol/L had secondary hyperparathyroidism. Only 37% of those patients had serum PTH concentrations higher than 47.8 pg/mL. Our normal values may have been overestimated because they were calculated for a sample of only 18 patients. However, other authors, such as Souberbielle et al. and Marangella et al. found very similar values (34, 35).

Mean serum albumin concentrations were higher in the patients with hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism, and this was the only factor that set these patients apart. Of the patients with hypovitaminosis D, those with normal serum albumin concentrations (> 3.5 g/dL) had mean serum parathormone concentrations that were about 30 pg/mL above concentrations for patients with hypoalbuminemia.

Tomas et al. also found an association between higher albumin and higher 25(OH)D concentrations, but they did not evaluate patients separately (31). Kauppinen-Mäkelin, in a Finnish study, measured Vitamin D binding protein (VDBP) and free Vitamin D index, and found that VDBP was reduced in hospitalized patients. Their

patients also had reduced total and free 25(OH)D, but no effects in parathormone concentrations were observed (32).

Circulating 25(OH)D is bound to VDBP and to albumin (39). Therefore, 25(OH)D may be low in patients with low albumin, but the free vitamin D should be normal or close to normal. We did not measure free 25(OH)D, but response to parathormone was consistent with the hypothesis stated above, that is, that patients with low 25(OH)D and hypoalbuminemia had a smaller increase in serum parathormone concentrations because free 25(OH)D was normal or close to normal. This factor may be artificially elevating hypovitaminosis D prevalence in hospitalized patients in a general hospital because these patients often have hypoalbuminemia. However, other factors that increase calcium concentrations and are not mediated by PTH, such as periods of immobilization, use of thiazide diuretics, and cancer, may prevent the type of hyperparathyroidism that usually occurs when patients have hypovitaminosis D (40,41,42).

Patients with normal albumin concentrations had hypovitaminosis D and very high PTH concentration, which may explain the persistence of hyperparathyroidism when the group was analyzed as a whole. Multiple linear regression confirmed that albumin was a confounding factor that affected PTH response to hypovitaminosis D.

Hypovitaminosis D is a significant problem in patients in a general hospital. The role of hypoalbuminemia in these patients should be investigated. For patients with albumin concentrations lower than 3.5 g/dL, serum ionic calcium, total calcium, phosphorus and PTH concentrations should be carefully measured before a diagnosis of pathologic 25(OH)D deficiency is made. Studies with methods that measure free 25(OH)D or its effects on target tissues may be useful for a better understanding of this

problem.

Table 1: General characteristics of the 81 study patients.

Characteristics		
Mean age (years)		59.8 ± 17.2
Sex	female	37 (45.7%)
	male	44 (54.3%)
Phototype	I – II	47 (45.7%)
	III – IV	33 (41.4%)
	V – VI	0
BMI (kg/m ²)		26.21±6.4
Current smoking		29 (35.8%)
Alcohol use		17 (21%)
Vitamin D supplementation		3 (3.7%)
Walked more than 3 h/wk		31 (38.6%)
Sunlight exposure – more than 3 h/wk		62 (76.6%)
Length of disease (days)		10 (3//30)
Cause of hospitalization		
	Respiratory infection	20 (24.7%)
	Vascular disease	13 (16.0%)
	Cancer	7 (8.6%)
	Urinary tract infection	5 (6.2%)
	Congestive cardiac failure	4 (4.9%)
	Tuberculosis	3 (3.7%)
	Others	29 (35.8%)

Data expressed in mean ± SD; N(%); median (25/75 percentile)

Table 2: Clinical characteristics of patients with and without hypovitaminosis D (N = 81)

Serum 25(OH)D		< 50 nmol/L	≥ 50 nmol/L
Mean age (years)		60.9 ± 17	55.9 ± 17.8
Sex	Female	32	5
	Male	31	13
Phototype	I – II	34	13
	III – IV	28	5
	V – VI	0	0
BMI (kg/m ²)		26.4 ± 6.8	25.6 ± 4.9
Smoking		21/63	8/18
Alcohol use		11/63	6/18
Vitamin D supplementation		2/63	1/18
Walked more than 3 h/wk		23/63	8/18
Sunlight exposure – more than 3 h/wk		51/63	11/18
Immobilization		10/63	1/18
Length of disease		8 (2/30)	15 (7/30)
Use of anticonvulsive medication		2/63	2/18
Use of diuretics		26/63	6/18

Data expressed in mean ± SD; number of patients/total number of patients; median (25/75 percentile). There was no statistically significant difference in the data above.

Table 3: Factors affecting variation of parathyroid hormone in relation to 25(OH)D.

	B	Beta	p
Vitamin D	28.9		0.6
Magnesium	9	0.05	0.7
Calcium	-18.9	-0.4	0.01
Phosphorus	10.8	0.3	0.009
Albumin	30.6	0.4	0.009
Exposure to sunlight	-17.6	-0.2	0.2
Physical exercise	-14.7	-0.2	0.1

Multiple linear regression. Constant: 25(OH)D; dependent variable: parathormone

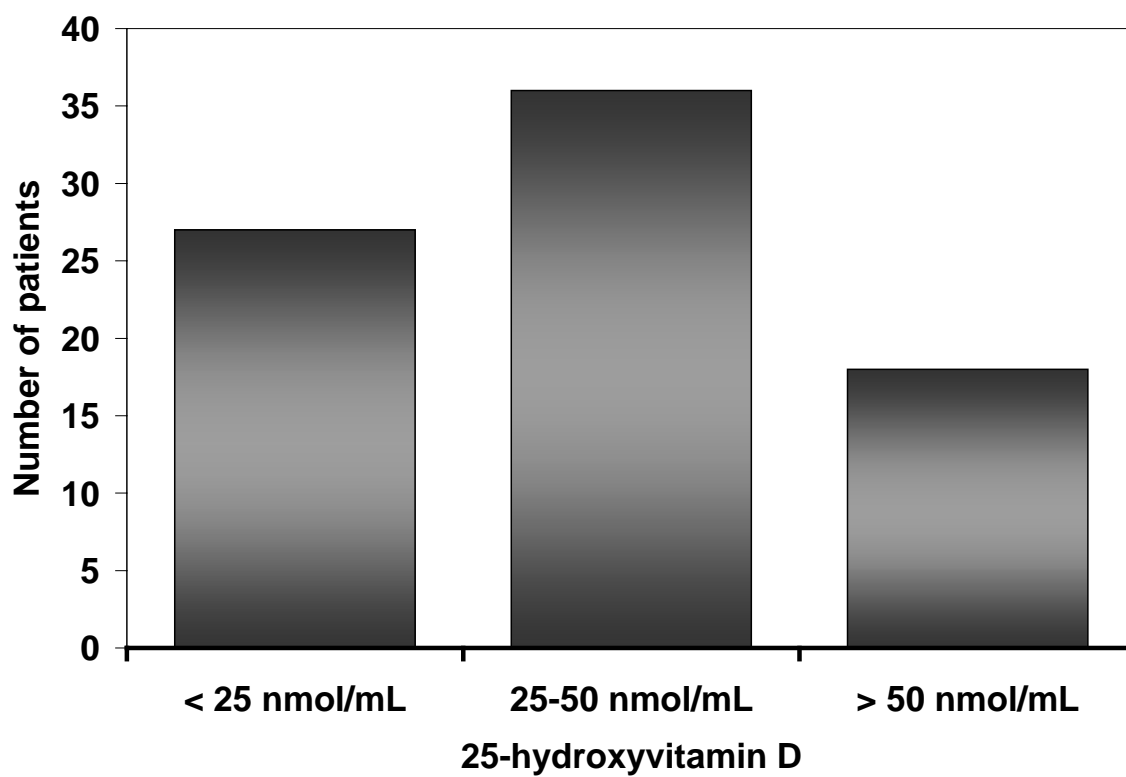


Figure 1: Prevalence of hypovitaminosis D among 81 medical inpatients. Patients admitted consecutively to general medical wards at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, at the beginning of the spring.

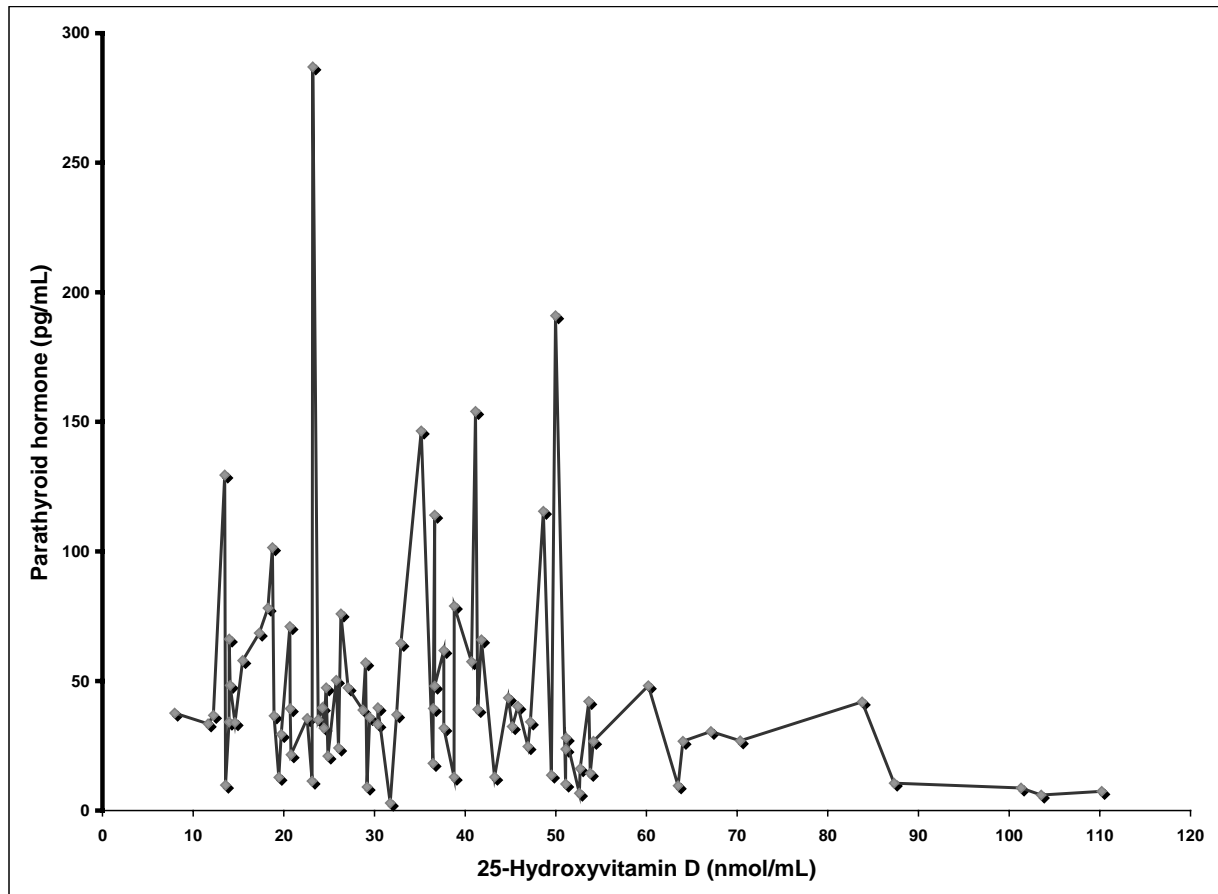


Figure 2: Serum parathyroid hormone levels, according to serum 25-Hydroxyvitamin D levels. Data for all 81 medical inpatients are shown.

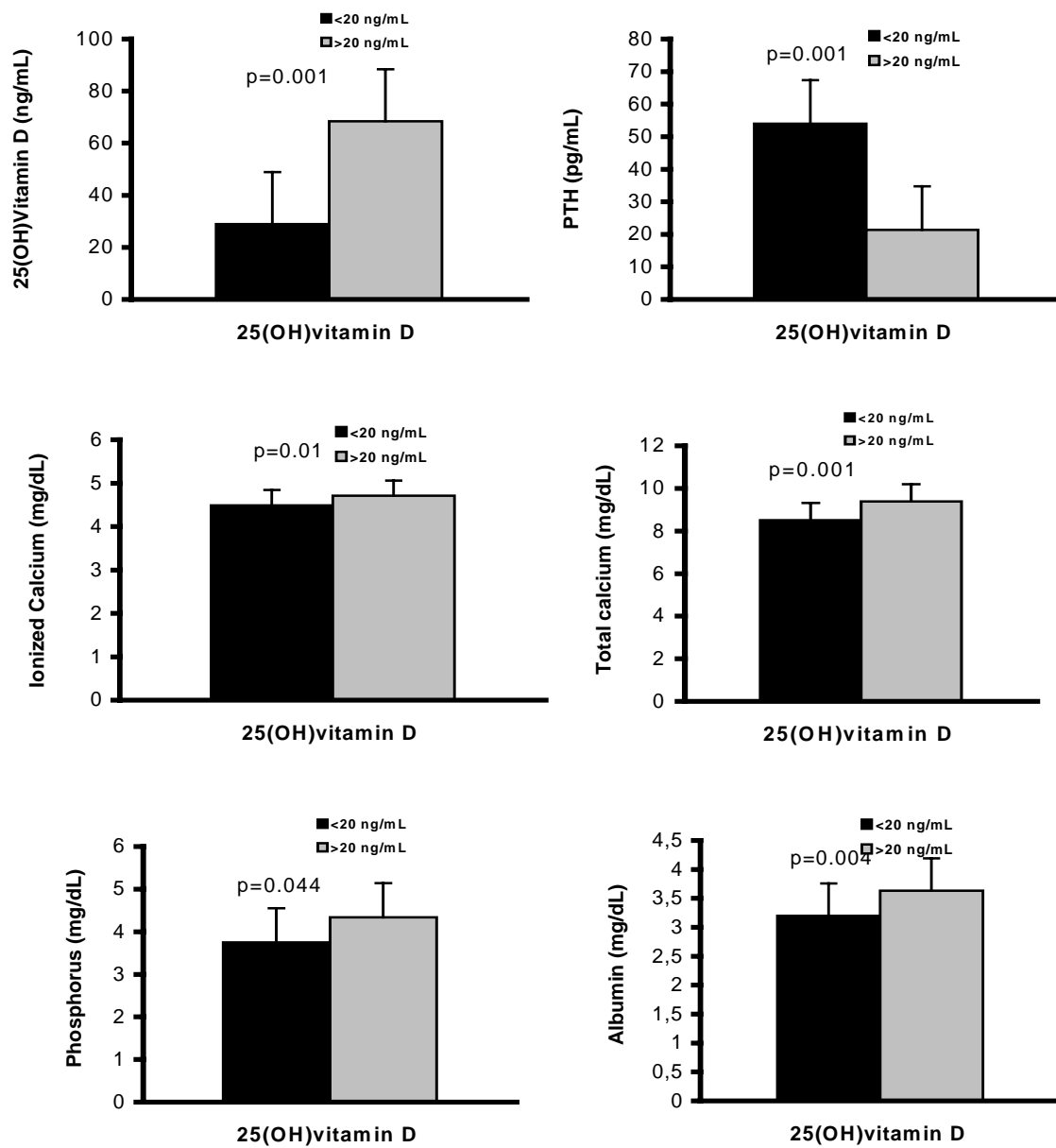


Figure 3: Parathyroid hormone (PTH), total calcium, ionized calcium, phosphorus and albumin in hypovitaminosis D [25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) < 50 nmol/L, n=61] and nonhypovitaminosis D patients (n = 18). Data are mean \pm SD.

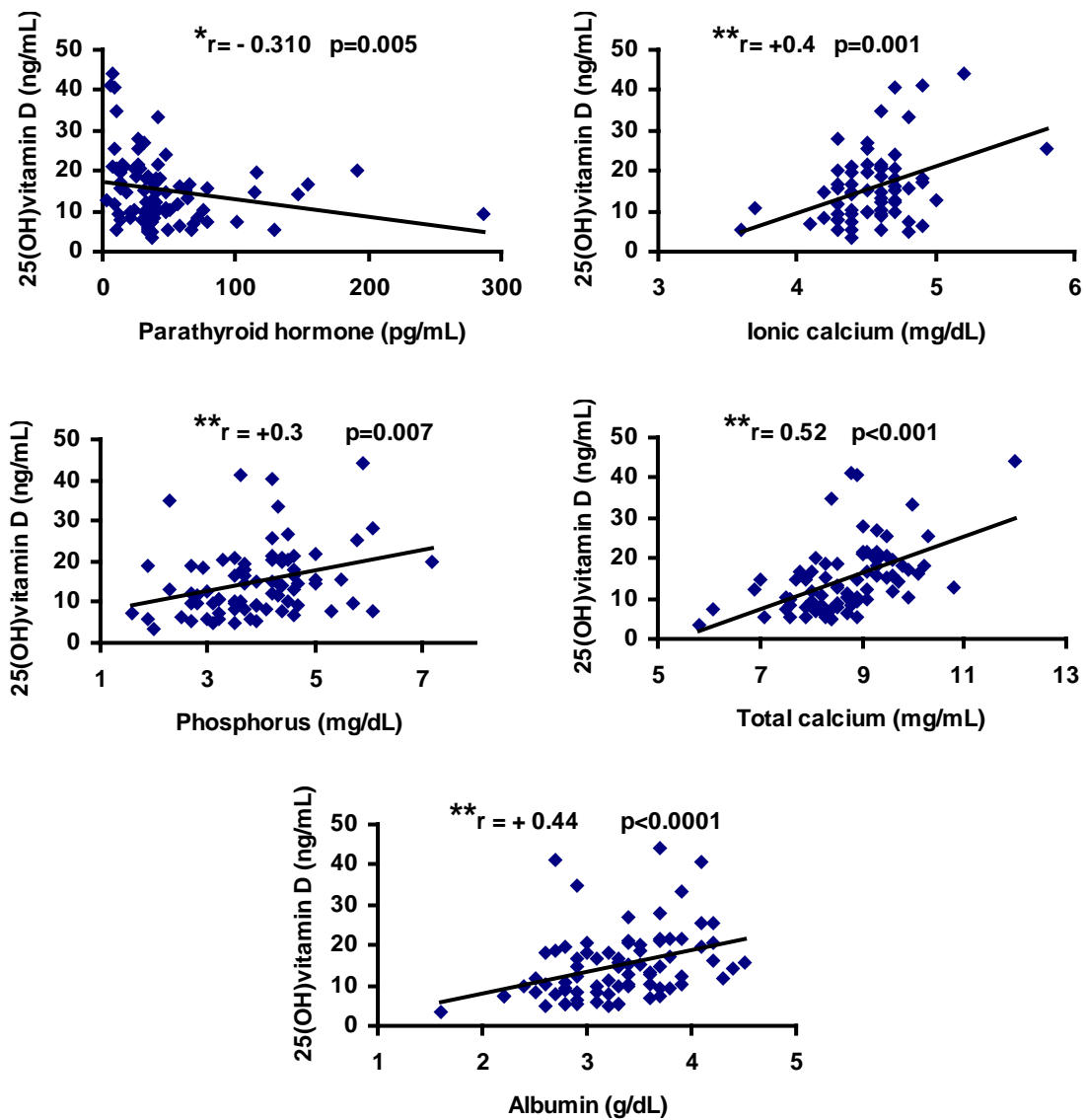


Figure 4: Relationship between serum 25(OH)D and serum parathyroid hormone, total calcium, ionized calcium, phosphorus and albumin levels, in 81 medical inpatients. Pearson* and Spearman** coefficients are shown.

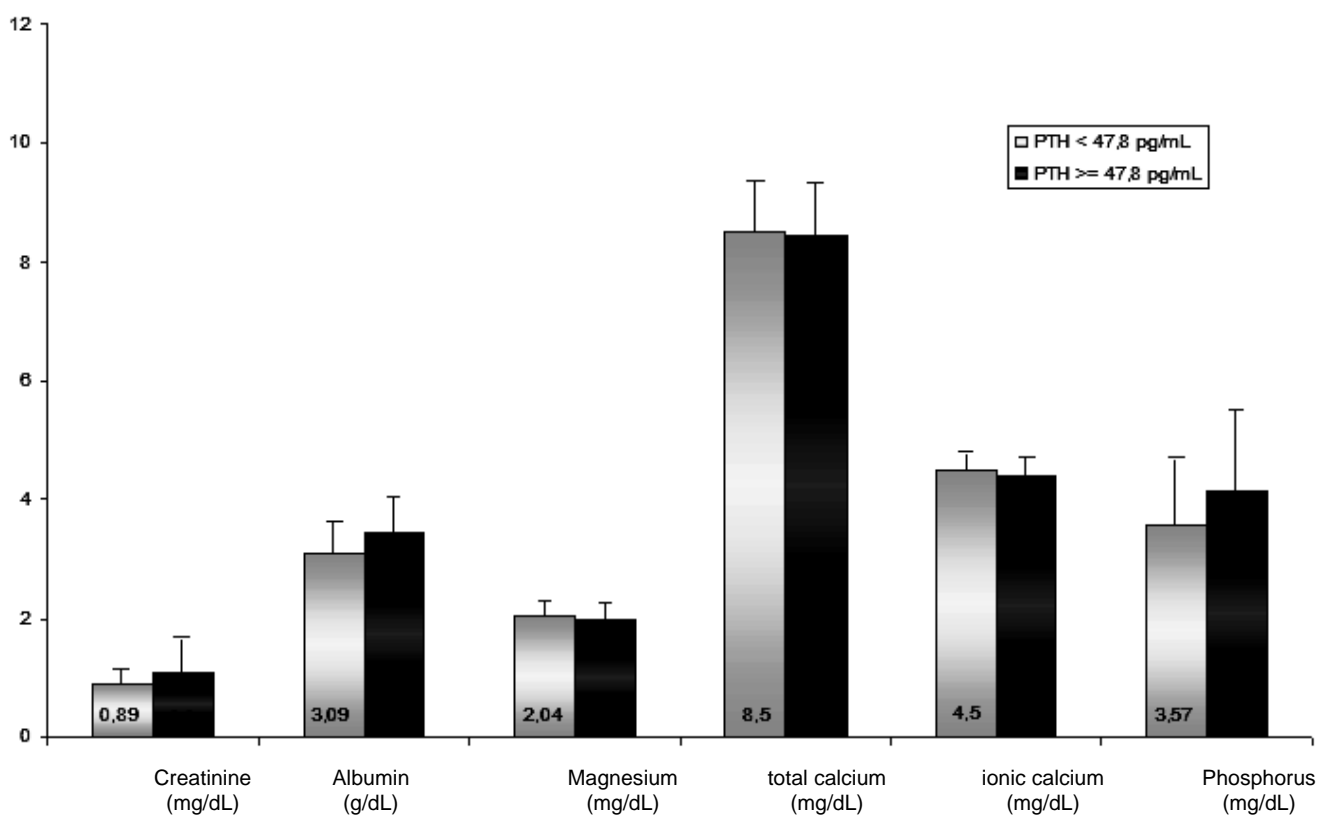


Figure 5: Serum creatinine, albumin, magnesium, total calcium and phosphorus levels in hypovitaminosis D patients, associated or not to secondary hyperparathyroidism.

Results are shown as mean \pm SD. PTH = parathormone

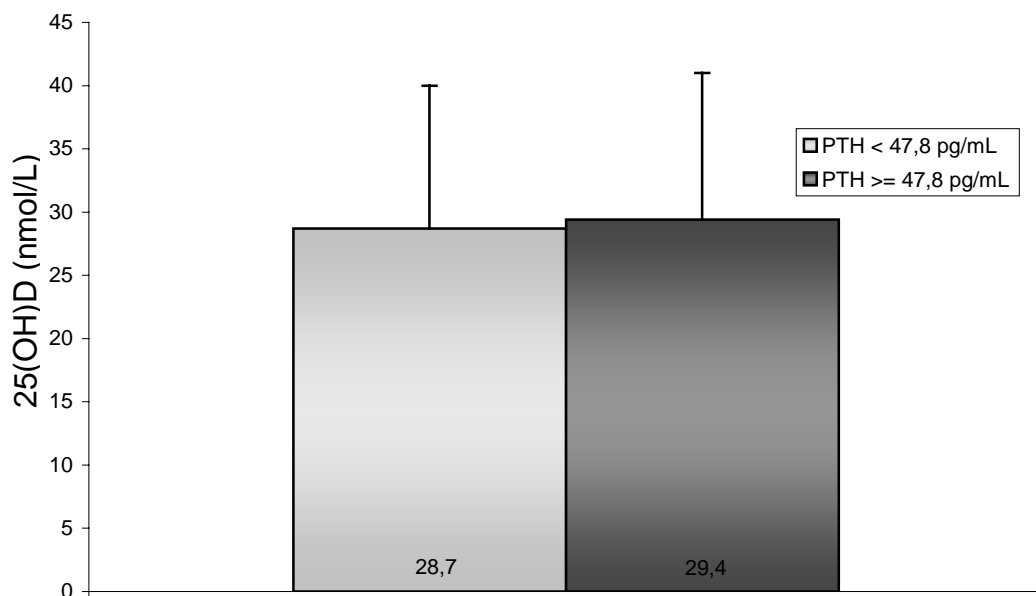


Figure 6: Mean serum 25(OH)Vitamin D levels in patients with hypovitaminosis D, associated or not to secondary hyperparathyroidism; $p = 0,54$. Data expressed in mean \pm SD.

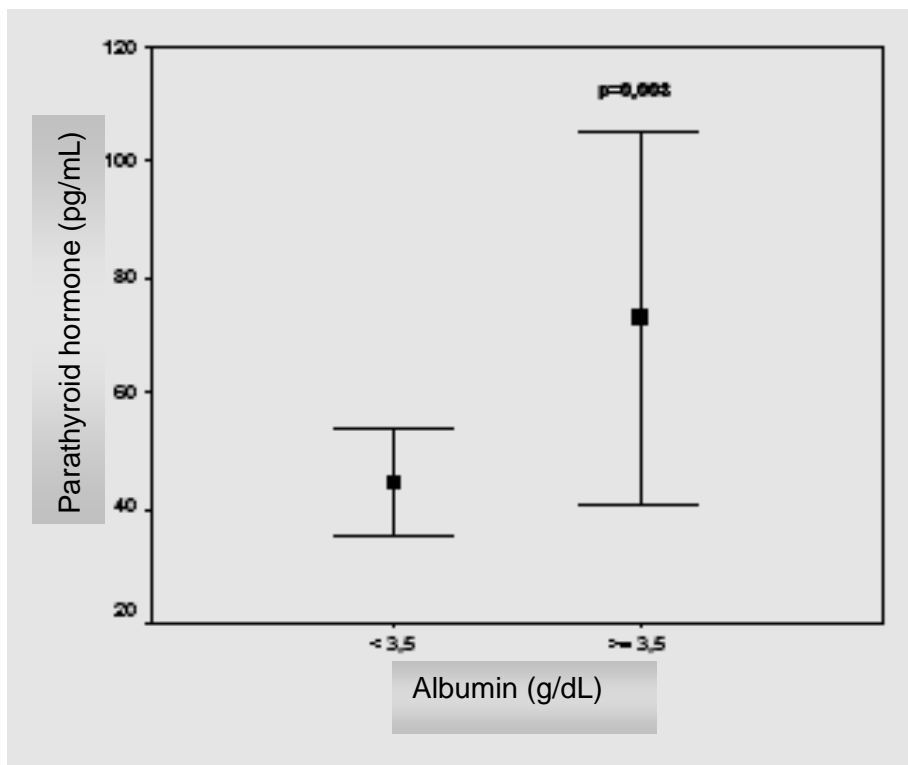


Figure 7: Mean serum of parathyroid hormone levels, according to serum albumin levels in patients with hypovitaminosis D. Data are mean \pm SD.

Acknowledgments

This work was supported by grants from Fundo de Incentivo a Pesquisa e Eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE), Fundação de Amparo a Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS) and Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Our thanks to Radioimunoassay Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil

References

- 1) Fraser D R .Vitamin D. Lancet 1995, 345:104-7.
- 2) Fonseca V, Mohiuddin J, Weerakoon J, Boss M, Mikhailidis DP, Dandona P. Plasma creatinine clearance in nutritional osteomalacia. Lancet, 1984, 1(8386):1093-5.
- 3) Toss G, Symreng T. Delayed hypersensitivity response and vitamin D deficiency. Int J Vitamin Nutr Res, 1983, 53(1):27-31.
- 4) Porsová Dutoid I, Blahos J; Rovenský J, Babický a, Justová V. Studies on the immunomodulatory effects of vitamin D. Endocr Regul, 1993,27,(2): 75-82.
- 5) Lips P, Wiersinga, A, Ginkel FC, Jongen MJM, Netelenbos, JC, Hakeng, WHL, Delmas PD, Vijgh, WJF. The effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and parathyroid function in elderly subjects. J Clin Endocrinol Metab, 1988, 67 :644-50.
- 6) Krall, EA, Sahyoun, N, Tannenbaum, S, Dallai, GE, Dawson-Hughes, B. Effect of vitamin D intake on seasonal variations in parathyroid hormone secretion in postmenopausal women. N Engl J Med, 1989, 321 (26):1777-83.
- 7) Quesada, JM, Coopmans, W, Ruiz, B, Aljama, P, Jans, I, Bouillon, R. Influence of Vitamin D on parathyroid function in the elderly. J Clin Endocrinol Metab, 1992,75: 494-501.
- 8) Villareal, DT, Civitell,R., Chines, A, Avioli, L. Subclinical vitamin D deficiency in postmenopausal women with low vertebral bone mass. J Clin Endocrinol Metab, 1990, 72:628-34.

- 9) Boonen, S, Aerssens, J, Dequerker, J. Age related endocrine deficiencies and fractures of the proximal femur. II. Implications of Vitamin D deficiency in the elderly. *J Endocrinol* 1996, 149:13-7.
- 10) Barker, MR, McDonnel, H, Peacock, M, Nordin, BEC. Plasma 25-hydroxy vitamin D concentrations in patients with fractures of the femoral neck. *BMJ*, 1979,1:589.
- 11) Malabanan, A ; Veroniks, I. E; Holick, M. F. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet*, 1998; 351(9105): 805 - 806.
- 12) Mackenna, MJ. Differences in Vitamin D status between contries in young adults and the elderly. *Am J of Med*, 1992,93:69-77.
- 13) Sedrani, SH, Elidrissy, AWTH, El Arabi, KM. Sunlight and vitamin D status in normal Saudi subjects. *Am J Clin Nutr*, 1983,38:129-32.
- 14) McGrath N., Singh, V. and Cundy, T. Severe vitamin d deficiency in Auckland. *N Z Med J*,1993,106(969):524-6.
- 15) Nierman D. M., Mechanick J. I, Fradinger E. E. and Zanchetta j. R..Vitamin D status in women living in Buenos Aires. *Medicina (B Aires)*,1999; 59 (5 Pt 1): 449-52.
- 16) Chile Rodríguez Portales, J. A. Hipovitaminosis D en mujeres postmenopáusicas con masa ósea baja en la Región Metropolitana. *Rev. Méd. Chile*, 2001; 129 (8): 849- 52.
- 17) Linhares, E. R., Jones, D. A. Round, J. M. and Edwards, R. H. Effect of nutrition on vitamin D status: studies on healthy and poorly noutished Brazilian children. *Am J Clin Nutr*, 1984, 39 (4): 625- 30.
- 18) Filardi, S., Guerreiro, C. A. M., Magna, L. A., Marques, J. F.. Bone mineral density, vitamin D and anticonvulsant therapy. *Arq Neuropsiquiatr*, 2000: 58(3-A): 616-620.

- 19) Ferrier, IN, Leake, A, Taylor, GA, Mcleight, IG, Fairbairn, AF, Robinson, CJ, Francis, RM, Edwarson, JA. Reduced gastrointestinal absorption of calcium in dementia. *Age Ageing*, 1990,19(6): 368-75.
- 20) Sato, Y, Asoh, T, Oizumi, K. High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in elderly women with Alzheimer's disease. *Bone*, 1998, 23(6):555-7.
- 21) Liedman, B, Bosaeus, I, Mellström, D, Lundell, L. Osteoporosis after total gastrectomy. Results of a prospective, clinical study. *Scand J Gastroenterol*, 1997, 32(11):1090-5.
- 22) Vogelsang, H, Schöfl, R, Tillinger, W, Ferenci, P, Gangl, 25-hydroxyvitamin D in patients with Crohn's disease and with pancreatic insufficiency. *Wien Klin Wochenschr*, 1997,109(17):678-82.
- 23) Yumita, S, Suzuki, M, Akiba, T, Akizawa, T, Seino, Y, Kurokawa, K. Levels of serum 1,25(OH)₂D in patients with pre-dialysis chronic renal failure. *Tohoku J Exp Med*, 1996, 180(1):45-56.
- 24) Kröger H, Penttilä, IM, Alhava, EM. Low serum vitamin D metabolites in women with rheumatoid arthritis. *Scand J. Rheumatol*,1993,22(4):172-7.
- 25) Shane, E, Mancini, d, Aaronson, K, Silverberg, SJ, Seibel, MJ, Adesso, V, McMahan, DJ. Bone mass, vitamin D deficiency, and hyperparathyroidism in congestive heart failure. *Am J Med*, 1997, 103(3):197-207.
- 26) Hartwell, D, Riis, BJ, Christiansen, C. Changes in vitamin D metabolism during natural and medical menopause. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990, 71(1):127-32.
- 27) Schaefer, K, Herrath, D, Kraft, D. Disordered calcium metabolism during anticonvulsant treatment. *Ger Med*,1973,3:140-4
- 28) Hahn TJ. Anticonvulsant therapy and vitamin D. *Ann Intern Med*, 1973, 78(3):308-9.

- 29) Gloth, MF, Gundberg, CM, Hollis, BW, Haddad, JD, Tobin,JD. Vitamin D deficiency in homebound elderly persons. *JAMA*, 1995, 274(21):1683-6.
- 30) Webb, AR, Pilbean, C, Hanafin, N,Holick,MF. An evaluation of the relative contribution of exposure to sunlight and of diet to the circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D in an elderly nursing home in Boston. *Am J Clin Nutr* 1990, 51:1075-81.
- 31) Thomas, MK, Lloyd-Jones, DM, Thadhani, RI, Shaw, AC, Deraska, DJ, Kitch, BT, Vamvakas, EC, Dick, IM, Prince, RL, Finkelstein, J. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med*, 1998, 338: 777-83.
- 32) Kauppinen-Mäkelin, R.; Tähtelä, R.; Löyttyniemi, E.; Kärkkäinen, J. and Välimäki, M. J.. A high Prevalence of hypovitaminosis d in Finnish medical in and outpatients. *J Intern Med*, 2001; 249: 559 - 563.
- 33) Jacques, PF, Felson, DT, Tucker, KL, Mahnken,B, Wilson, PWF, Rosemberg, IH, Rush, D. Plasma 25-hydroxyvitamin D and its determinants in an elderly population sample. *Am J Clin Nutr*, 1997, 66: 929-36.
- 34) Marangella, M., Migliardi, M., Dutto, F., Mengozzi, G. Marranta, D. Bagnis, C., Berutti, S., Gallone, G., aimo, G., Ramello, A. and fonzo, D. Intact whole bioactive parathormone: problems arising from comparing different methods. *G Ital Nefrol* 2002; 19(4): 467 – 75.
- 35) Souberbielle, J. C., Cormier, C., Kindermans, C., Gao, P., Cantor, T., Forette, F. and Baulieu, E. E. vitamin D status and redefining serum parathyroid hormone reference range in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86(7): 3086-90
- 36) Feleke, Y.; Abdulkadir, J.; Mshana, R.; Mekbib, T.; Brunvand, L.; Berg, J. P. and Falch, J. A.. Low levels of serum calcidiol in an African population compared to a North European population. *Eur J Endocrinol*, 1999; 141(4): 358 -360.

- 37) Velásquez-Melendez, G., Martins, I. S., Cervato, A. M., Fornes, N. S. and Marucci, M. F. Vitamin and mineral intake of adults living in a metropolitan área of São Paulo, Brazil. *Rev Saúde Publica*, 1997; 31 (2):157- 62.
- 38) Jansen, G. R., Jansen, N. B., Shigetomi, C. T. and Harper, J. M. Effect of income and geographic region on the nutritional value of diets in Brazil. *Am J Clin Nutr*, 1977; 30 (6): 955 –64.
- 39) Bikle, D. D., Gee, E., Halloran, B., Kowalski, m. A, Ryzen, E and Haddad, J. G.. Assessment of the free fraction of 25-hydrovitamin D in serum and its regulation by albumin and the vitamin D-binding protein. *J Clin Endocrinol Metab*, 1986: 63(4): 954 –9.
- 40) Indridason, O. S., Pieper, C. F. and Quarles, L. D.. Predictors of short-term changes in serum intact parathyroid hormone levels in hemodialysis patients; role of phosphorus, calcium, and gender. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83 (11): 3860 –6.
- 41) Kant, K. S., Cook, E. F., Dunkcan, H. And Freyberg, R.. Parathyroid hormone suppression by intravenous calcitriol: role of phosphate, calcium, race and diabetes. *Am J Med Sci*, 2002; 323(4):210-5.
- 42) Ott, S. M.. Osteoporosis in women with spinal cord injuries. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 2001; 12(1):11-31.

7) ARTIGO CIÊNTEFICO EM PORTUGUÊS

HIPOVITAMINOSE D: UM ESTUDO EM PACIENTES INTERNADOS EM UM HOSPITAL GERAL NO SUL DO BRASIL

Autora: Melissa Orlandin Premaor

Orientadora: Tania Weber Furlanetto

*Serviço de Medicina Interna, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre,
Rio Grande de Sul, Brasil, Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal
do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.*

Resumo

A deficiência de Vitamina D causa perda de massa óssea e risco aumentado de fraturas. Relatos de hipovitaminose D vêm surgindo em países tropicais, todavia, este hormônio ainda é muito pouco estudado no Brasil. Nosso objetivo foi estudar a prevalência de hipovitaminose D em pacientes internados nas equipes de medicina interna em um hospital geral no sul do Brasil (30° Sul). Foram estudados todos os pacientes adultos (>19 anos) que internaram nas enfermarias de Medicina Interna do Hospital de Clínicas de Porto Alegre no mês de outubro de 2000. Foram dosados 25(OH)vitamina D[25(OH)D], paratormônio (PTH), cálcio total e iônico, fósforo, magnésio, fosfatase alcalina e albumina no soro. Também foram aferidos fatores potencialmente relacionados à deficiência de Vitamina D, através de avaliação clínica. Em trinta e três por cento dos pacientes estudados os níveis séricos de 25(OH)D foram < 25 nmol/L e, em 44,5% entre ≥ 25 e < 50 nmol/L. Nos pacientes com níveis séricos de 25(OH)D até 50 nmol/L, os níveis séricos médios de cálcio total e iônico, fósforo e albumina foram inferiores aos outros e o nível sérico médio de PTH foi maior. No subgrupo com hipovitaminose D, os pacientes com albumina sérica normal tinham níveis médios de PTH mais altos que os hipoalbuminêmicos. Não foram encontrados dados de anamnese e exame físico associados a hipovitaminose D. Conclusão: A prevalência de hipovitaminose D em pacientes internados em enfermaria de medicina interna no sul do Brasil, no início da primavera, é muito alta e se acompanha de um aumento médio de PTH, redução média do cálcio, fósforo e albumina séricos. Essa prevalência foi possivelmente superestimada nos pacientes hipoalbuminêmicos, pois foi aferida através da dosagem sérica de 25(OH)D total.

Introdução

No início do século, quando foi descoberta, a Vitamina D foi considerada um micronutriente, e, por isso, chamada vitamina. Pouco tempo depois, descobriu-se que a exposição da pele à luz solar ou ultravioleta artificial, formava Vitamina D (colecalfiferol) a partir da conversão de um precursor, 7-deidrocolesterol e que este mecanismo mantinha níveis adequados desta vitamina em seres humanos. A importância desta vitamina como fator humoral é bem estabelecida, participando do metabolismo do cálcio e da manutenção da massa óssea (1). Outras funções para este hormônio, como sua participação na depuração da creatinina endógena (2), na resposta imune (3,4) e na manutenção da musculatura esquelética (1), também têm sido descritas.

A deficiência severa de vitamina D causa raquitismo em crianças e osteomalácia em adultos. A hipovitaminose D, como doença, foi descrita recentemente, apresenta um curso lento e muitas vezes subclínico, causando hiperparatireoidismo secundário (5,6,7) e perda de massa óssea a longo prazo (5,8), com risco aumentado de fraturas (9,10).

A dosagem de 25(OH)vitamina D total é considerada o melhor método para o diagnóstico de hipovitaminose D. Níveis séricos deste hormônio inferiores a 50 nmol/L são suficientes para gerar um aumento no paratormônio e perda na massa óssea (11).

As concentrações séricas de vitamina D, tanto em adultos jovens quanto em idosos, variam conforme a região geográfica, dependendo da latitude (12), sendo mais elevadas perto da linha do Equador e em áreas de clima mais seco (12). Todavia, deficiência de vitamina D também foi relatada em áreas de baixa latitude (13,14). A hipovitaminose D já foi descrita na América Latina (15,16). No Brasil ainda temos poucos estudos para determinar sua prevalência (17,18). Em nosso estado, Rio Grande do Sul, devido às suas características climáticas, há maior possibilidade de deficiência de vitamina D.

A hipovitaminose D é muito freqüente em populações idosas (12) com doenças crônicas, como demência (19,20), doenças do trato gastrointestinal (21,22), doença renal crônica (23), artrite reumatóide (24), insuficiência cardíaca congestiva (25), e no período pós-menopausa (26). Também foi observada em pacientes que usavam anticonvulsivantes e outras medicações (27,28), em pacientes institucionalizados (29,30) e internados em hospital geral (31,32).

O objetivo geral de nosso estudo foi avaliar a prevalência de deficiência de vitamina D em pacientes internados nas equipes de medicina interna do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no início da primavera. Nossos objetivos específicos foram identificar fatores associados à deficiência de Vitamina D e avaliar a relação entre Vitamina D, paratormônio e cálcio.

Pacientes e Métodos

Todos os pacientes que internaram nas equipes de Medicina Interna do Hospital de Clínicas de Porto Alegre durante o mês de outubro de 2000 foram convidados a participar do estudo. Este mês foi escolhido por representar o primeiro mês da primavera em nosso país, pois em diversas localidades no mundo, nesse período, foram observados os níveis séricos mais baixos de vitamina D (12). Não foram excluídos pacientes.

Foram coletadas amostras de sangue e urina entre 06 e 08 horas da manhã, nas primeiras 24 horas de internação dos pacientes. O soro e a urina foram congelados a -70°C , e as dosagens de paratormônio intacto (PTH) e 25(OH) vitamina D [25(OH)D] foram realizadas no mesmo ensaio. A 25(OH)D foi dosada por radioimunoensaio – Nichols/ Califórnia, Estados Unidos [®], coeficiente de variação (CV) intraensaio igual a 5% e interensaio igual a 8,1% - e o PTH, por quimioluminescência - Immulite[®]/Califórnia, Estados Unidos, CV intraensaio igual a 5,4% e interensaio igual a 5%. Também foram dosados cálcio iônico, cálcio total, fósforo, magnésio, creatinina, albumina e fosfatase alcalina séricos e creatinina e cálcio urinários por métodos de rotina do laboratório de bioquímica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Foram aferidos os seguintes dados de anamnese e exame físico: idade, cor da pele - através da aferição do fototipo -, sexo, tipo de residência, nível de atividade física e exposição ao sol, conforme questionário padronizado (33), motivo da internação, tempo de duração da(s) doença(s) de base, medicamentos em uso, tabagismo, uso de álcool e índice de massa corporal [peso (kg)/altura² (m)].

A hipovitaminose D foi definida como severa, quando a concentração sérica de 25(OH)D fosse menor que 25 nmol/L (<10 ng/mL) e moderada, quando a concentração sérica de 25(OH)D fosse maior ou igual a 25 e menor que 50 nmol/L (≥ 10 e < 20 ng/mL) (5,23,24). Os valores normais do PTH foram calculados através de média \pm desvio padrão da média, nos pacientes com 25(OH)D superior a 50 nmol/L (34,35).

O estudo foi delineado como um corte transversal.

Análise estatística

Foi vista a frequência de hipovitaminose D (prevalência). Possíveis fatores associados foram avaliados com os testes t de Student, Mann-Whitney, Anova, Kruskal Wallis, Exato de Fisher, χ^2 e χ^2 com a correção de Yates, conforme a aplicabilidade. Foram calculadas correlações através dos coeficientes de Pearson e Spearman para dados com e sem distribuição normal. Regressão Linear Múltipla foi usada para tentar isolar possíveis variáveis confundidoras. Os dados foram analisados através do pacote estatístico SPSS® para Windows® versão 10.0 (EUA).

Considerações Éticas

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Foi obtido consentimento informado de todos os pacientes que concordaram em participar. Os pacientes foram expostos apenas ao risco de uma punção venosa, o que foi considerado como risco mínimo pelo Comitê de Ética. Tratamento medicamentoso com Vitamina D, 400 UI, via oral, foi oferecido a todos os pacientes que apresentaram hipovitaminose D.

Resultados

Foram internados 150 pacientes nas equipes de medicina interna do Hospital de Clínicas de Porto Alegre no mês de outubro de 2000, destes, 81 aceitaram participar do estudo. Suas características estão descritas na tabela 1 e não diferiram dos indivíduos que não foram avaliados. Quarenta e quatro (54,3%) pacientes eram do sexo masculino, 37 (45,7%) tinham mais de 65 anos e 47 (58,8%) apresentavam pele clara (fototipo I e II). A maioria das internações foi ocasionada por infecção respiratória, câncer, acidente vascular cerebral e doença vascular periférica. A 25(OH)D sérica média nestes pacientes foi $37,69 \pm 21,35$ nmol/L.

Vinte e sete (33,3%) pacientes apresentaram hipovitaminose D severa e 36 (44,5%) apresentaram hipovitaminose D moderada. Esses dados são mostrados na Figura 1.

Não foram encontrados dados de anamnese e exame físico associados à hipovitaminose D. Nem mesmo a exposição solar esteve associada. Esses dados são mostrados na Tabela 2.

Os pacientes com níveis séricos de 25(OH)D menores que 50 nmol/L apresentaram cálcio total, cálcio iônico, fósforo e albumina médios, no soro, estatisticamente inferiores aos outros. Estes pacientes também apresentaram um

aumento do PTH sérico médio de aproximadamente 30 pg/mL em relação aos pacientes com níveis adequados de Vitamina D, conforme mostrado na Figura 3. Não houve diferenças entre os níveis séricos médios de creatinina, magnésio e fosfatase alcalina e os níveis urinários de cálcio e fósforo.

Nos 81 pacientes estudados, a 25(OH)D sérica se correlacionou positivamente com o cálcio (total e iônico), fósforo e albumina; e negativamente com o PTH, conforme mostrado na Figura 4. Na regressão linear múltipla, os níveis séricos de PTH não variaram em relação à Vitamina D quando os resultados foram ajustados para magnesemia, exposição ao sol e quantidade de exercício físico que o paciente praticava. Os níveis séricos de PTH se relacionados a 25(OH)D foram influenciados pelo cálcio, fósforo e albumina, todos de maneira independente. Os valores do PTH ao cálcio permaneceu constante mesmo após ser ajustada para a albumina e esta influencia o modelo independentemente do cálcio, conforme mostrado na Tabela 3.

Oito pacientes, do total dos estudados, apresentaram PTH inferior a 10 pg/mL, destes, três tinham níveis séricos de 25(OH)D superiores a 100 nmol/L e dois apresentavam níveis superiores a 50 nmol/L. Nos pacientes com hipovitaminose D e PTH baixo, um apresentava neoplasia metastática para o osso [25(OH)D=31,7nmol/L, albumina = 3,4 g/dL e cálcio iônico = 5,0 mg/dL], um fazia uso de diurético tiazídico [25(OH)D = 29,1 nmol/L, albumina = 2,5 g/dL e cálcio total = 8,0 mg/dL] e o terceiro era diabético [25(OH)D = 13,56 nmol/L, albumina = 3,5 g/dL e cálcio iônico = 4,6 mg/dL].

Nos pacientes com hipovitaminose D, 23 (37%) apresentaram hiperparatireoidismo secundário (PTH \geq 47,8 pg/mL). Nestes pacientes não se

encontraram dados clínicos característicos. O único fator significativamente diferente foi a albumina sérica, conforme figuras 5 e 6.

Ainda no subgrupo com hipovitaminose D, os pacientes que apresentaram albumina sérica normal ($\geq 3,5$ g/dL) tinham níveis séricos médios de PTH mais altos que os com hipoalbuminemia (figura 7). Nesses pacientes, houve correlação direta entre 25(OH)D e albumina ($r = 0,356$, $p=0,005$) e entre albumina e PTH ($r = 0,269$, $p=0,036$).

Discussão

São poucos os trabalhos sobre prevalência de hipovitaminose D em nosso país. Até alguns anos atrás, não se considerava possível que esta doença existisse em nossa população. Os primeiros trabalhos, realizados com crianças, em Recife, em 1984, encontraram níveis séricos médios altos de 25(OH)D (108 nmol/L) (17). Contudo, no final da década de 90, surgiram vários relatos de hipovitaminose D em países com climas tropicais e subtropicais (12,13,14,15,35). Em nosso estudo, avaliamos a prevalência de deficiência de vitamina D em pacientes internados na enfermaria de clínica médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no início da primavera. Essa prevalência, aferida através da dosagem de 25(OH) D total no soro, foi muito alta e os níveis séricos de 25(OH)D se correlacionaram de modo direto com a albuminemia, calcemia, fosfatemia e de modo inverso com o PTH. Em 77,8 % dos pacientes o nível sérico de 25(OH)D foi inferior a 50 nmol/L e, em 33,3% foi menor que 25 nmol/L.

Ainda não estão bem estabelecidos os valores de 25(OH)D que definiriam hipovitaminose D, mas a dosagem de 25(OH)D total é o método mais aceito para este diagnóstico. Vários estudos usaram diferentes metodologias para dosagem de

25(OH)D e estabeleceram pontos de corte variados para hipovitaminose D. Em nosso estudo os níveis de 25(OH)D foram medidos por radioimunoensaio com CV intraensaio e interensaio baixos. Consideramos níveis de 25(OH)D inferiores a 25 nmol/L como deficiência severa e entre 25 e até 50 nmol/L como deficiência moderada. Esse ponto de corte poderia estar muito alto e, sendo assim, a prevalência de hipovitaminose D estaria superestimada. No entanto, observamos níveis médios de PTH elevados e cálcio e fósforo séricos mais baixos, no grupo com 25(OH)D < 50 nmol/L. Isso nos permite afirmar que, em nosso meio, pacientes com valores de 25(OH)D até 50 nmol/L apresentam alterações metabólicas e bioquímicas compatíveis com hipovitaminose D.

Tomas e col. foram os primeiros a descrever hipovitaminose D em pacientes internados em hospital geral. Seu estudo foi realizado em Boston, em 1994, onde 57% dos pacientes tinham 25(OH)D inferior a 37 nmol/L, sendo que, quando foram considerados apenas os pacientes estudados no inverno, esta prevalência aumentava para 63% (31). Um estudo semelhante, realizado na Finlândia em 1998, encontrou resultados muito semelhantes aos do grupo de Boston, 61% dos homens e 70% das mulheres apresentaram níveis de 25(OH)D inferiores a 37 nmol/L (32).

Mais de 45% de nossos pacientes tinha idade superior ou igual a 65 anos, a maioria tinha pele clara, aproximadamente um terço caminhava mais de 3 horas por semana, poucos pacientes eram restritos ao leito e, surpreendentemente, mais de 76% se expunham ao sol mais de 3 horas por semana, o que, em nossa cidade, 30° Sul, seria suficiente para a formação de vitamina D pela pele. Como os pacientes que se recusaram a participar do estudo tinham características semelhantes aos estudados, a sua não participação provavelmente não interferiu nos resultados. Quais

seriam, então, os fatores responsáveis pela alta prevalência de hipovitaminose D em nossos pacientes?

A aferição da exposição solar foi feita através de anamnese e pode ter sido subestimada, é também possível que, mesmo em um clima subtropical, indivíduos idosos e doentes necessitem maior exposição ao sol para uma formação adequada de vitamina D. É bem sabido que, em pessoas idosas, há diminuição na pele da conversão de 7-deidrocolesterol para vitamina D, o que poderia estar contribuindo para que uma exposição solar aparentemente adequada não fosse suficiente para a manutenção dos estoques de vitamina D. Outros fatores possíveis seriam a qualidade da luz, a poluição e a umidade do ar, reduzindo a quantidade de raios UVB que entram em contacto com a pele. Em nosso meio, a umidade relativa do ar é muito elevada, chegando próximo a 90% na maioria dos dias, esse fator poderia estar contribuindo para reduzir a quantidade de luz ultravioleta que chega à pele.

Em nosso estudo não avaliamos a ingestão de Vitamina D. Inferimos, pelos hábitos alimentares de nossa população que consome pouco peixe e pela ausência de suplementação de vitamina D nos alimentos em nosso país, que essa deva ser baixa. Apenas três pacientes faziam suplementação oral de vitamina D. Em um desses, a 25(OH)D encontrava-se superior a 100 nmol/mL, nos outros 2 pacientes os níveis eram inferiores a 15 nmol/mL.

Uma dieta pobre em cálcio pode contribuir para a hipovitaminose D através de um aumento na depuração de 25(OH)D. A redução da oferta de cálcio no intestino causa aumento do PTH, aumentando a conversão de 25(OH)vitamina D a 1,25(OH)vitamina D. Não sabemos o quanto este fator contribuiu para a grande prevalência de hipovitaminose D em nossa população, pois não aferimos a ingesta de

cálcio, mas dois estudos, realizados em áreas urbanas pobres em São Paulo, encontraram pouca ingestão de cálcio (37,38).

Não encontramos fatores de anamnese e exame físico que pudessem estar associados à deficiência de vitamina D. Nem mesmo fatores estabelecidos, como diminuição da filtração glomerular, uso abusivo de álcool ou anticonvulsivantes, estiveram associados.

Houve correlação negativa entre 25(OH)D e paratormônio, e correlação positiva entre 25(OH)D e cálcio total, cálcio iônico e fósforo, conforme o esperado. É difícil definir o ponto de corte a partir do qual se consideram os níveis séricos de 25(OH)D inadequados. Níveis séricos de PTH elevados poderiam ser um parâmetro, todavia, eles variam em um contínuo, ou seja, quanto menores os níveis de 25(OH)D, maiores os níveis de paratormônio e menores os níveis de cálcio total, cálcio iônico e fósforo. Kauppinen-Mäkelin, e col. descreveram valores progressivamente mais altos de PTH para vários cortes de vitamina D, o que corrobora esta hipótese (32). A maneira mais útil de definir o ponto de corte seria estabelecer a partir de que valor há aumento de morbi-mortalidade, todavia, não há estudos avaliando este desfecho.

Nem todos os pacientes com 25(OH)D no soro inferior a 50 nmol/L apresentaram hiperparatireoidismo secundário. Em apenas 37% destes os níveis séricos de PTH foram superiores a 47,8 pg/mL. É possível que os valores normais estabelecidos em nosso estudo, estejam superestimados, pois foram calculados através de um n de apenas 18 pacientes. Contudo, outros autores, como Souberbielle e col. e Marangella e col., descrevem valores normais de PTH muito semelhantes aos nossos (34,35).

Nos pacientes com hipovitaminose D e hiperparatireoidismo secundário, os níveis séricos médios de albumina foram mais altos e este foi o único fator que diferenciou estes dois subgrupos. Ainda nos pacientes com hipovitaminose D, os pacientes que apresentavam albumina sérica normal ($>3,5\text{g/dL}$) tinham níveis séricos médios de paratormônio 30 pg/mL acima dos hipoalbuminêmicos.

Tomas e col. também encontraram associação entre níveis mais altos de albumina e níveis mais altos de 25(OH)D, todavia, não foram analisados os subgrupos (31). No estudo finlandês, Kauppinen-Mäkelin e col. dosaram proteína ligadora da vitamina D (VDBP) e a fração livre da 25(OH)D e encontraram VDBP diminuída nos pacientes que estavam internados no hospital, estes pacientes também apresentavam diminuição de 25(OH)D total e livre, sem que houvesse repercussão sobre o paratormônio (32).

A 25(OH)D circula ligada à VDBP e à albumina (39), por isso, nos pacientes com albumina baixa, a 25(OH)D total poderia estar baixa, mas a fração livre poderia estar normal ou próxima do normal. Em nosso estudo, não dosamos a fração livre da 25(OH)D, mas a resposta do paratormônio foi consistente com a hipótese acima, ou seja, no subgrupo de pacientes com 25(OH)D baixa e hipoalbuminemia, foram encontrados níveis séricos do paratormônio pouco elevados, porque a fração livre de 25(OH)D estava mais próxima do normal ou normal. Este fator pode estar determinando um aumento em parte artificial da prevalência de hipovitaminose D em pacientes internados em hospital geral, pois estes freqüentemente têm hipoalbuminemia. Entretanto, outros fatores que causam aumento da calcemia não mediado por PTH, como imobilização, uso de diuréticos tiazídicos e câncer, poderiam

evitar o hiperparatireoidismo reacional que ocorre em uma situação de hipovitaminose D (40,41,42).

Os pacientes com albumina normal teriam indubitavelmente hipovitaminose D, com níveis altos de PTH, o que faria com que a análise de todo o grupo em conjunto mostrasse hiperparatireoidismo. A regressão linear múltipla sugeriu que a albumina tenha contribuído como um fator de confusão, influenciando a resposta do PTH a hipovitaminose D.

A hipovitaminose D é um problema importante nos pacientes internados em hospital geral. O papel da hipoalbuminemia nesses pacientes deve ser considerado e, em pacientes com albumina abaixo de 3,5 g/dL, os níveis séricos de cálcio iônico e total, fósforo e PTH devem ser cuidadosamente revisados antes de considerarmos que uma medida de baixa de 25(OH)D seja anormal. Estudos com medida da fração livre da 25(OH)D, ou sua ação nos tecidos alvo, serão provavelmente úteis para o melhor entendimento deste problema.

Tabela 1: Descrição das características basais dos 81 pacientes estudados.

Características	
Idade média (anos)	59,8 ± 17,2
Sexo	feminino 37 (45,7%)
	masculino 44 (54,3%)
Fototipo	I – II 47 (45,7%)
	III – IV 33 (41,4%)
	V – VI 0
IMC (kg/m ²)	26,21±6,4
Tabagismo atual	29 (35,8%)
Alcoolismo	17 (21%)
Suplementação de vitamina D	3 (3,7%)
Caminhavam mais de 3 h/semana	31 (38,6%)
Expunham-se ao sol mais de 3 h/semana	62 (76,6%)
Tempo de evolução de doença (dias)	10 (3/30)
Motivo de internação	
Infecção Respiratória	20 (24,7%)
Doença vascular	13 (16,0%)
Câncer	7 (8,6%)
Infecção Urinária	5 (6,2%)
Insuficiência Cardíaca Congestiva	4 (4,9%)
Tuberculose	3 (3,7%)
Outros	29 (35,8%)

Os dados estão expressos em média ±DP; n(%); mediana (percentil 25/75)

Tabela 2: Características clínicas dos pacientes com e sem Hipovitaminose D (n=81)

25(OH)Vitamina D sérica		< 50 nmol/L	≥ 50 nmol/L
Idade Média (anos)		60,9 ± 17	55,9 ± 17,8
Sexo	Feminino	32	5
	Masculino	31	13
Fototipo	I – II	34	13
	III – IV	28	5
	V – VI	0	0
IMC (kg/m ²)		26,4 ± 6,8	25,6 ± 4,9
Tabagismo		21/63	8/18
Alcoolismo		11/63	6/18
Suplementação de vitamina D		2/63	1/18
Hábito de caminhar mais de 3 h/semana		23/63	8/18
Hábito de se expor ao sol mais de 3 h/semana		51/63	11/18
Imobilidade		10/63	1/18
Tempo de duração da doença que causou a internação (dias)		8 (2/30)	15 (7/30)
Uso de anticonvulsivantes		2/63	2/18
Uso de diuréticos		26/63	6/18

Os dados estão expressos em média ±DP ; número de pacientes/número total de pacientes; mediana (percentil 25/75). Nenhum dos dados acima apresentou diferença estatisticamente significativa.

Tabela 3: Fatores interferentes na variação do Paratormônio em relação à 25(OH)Vitamina D

	B	Beta	P
Vitamina D	28,9		0,6
Magnésio	9	0,05	0,7
Cálcio	-18,9	-0,4	0,01
Fósforo	10,8	0,3	0,009
Albumina	30,6	0,4	0,009
Exposição ao sol	-17,6	-0,2	0,2
Exercício	-14,7	-0,2	0,1

Avaliação realizada por Regressão Linear Múltipla.

Constante: 25(OH)Vitamina D

Variável dependente: Paratormônio

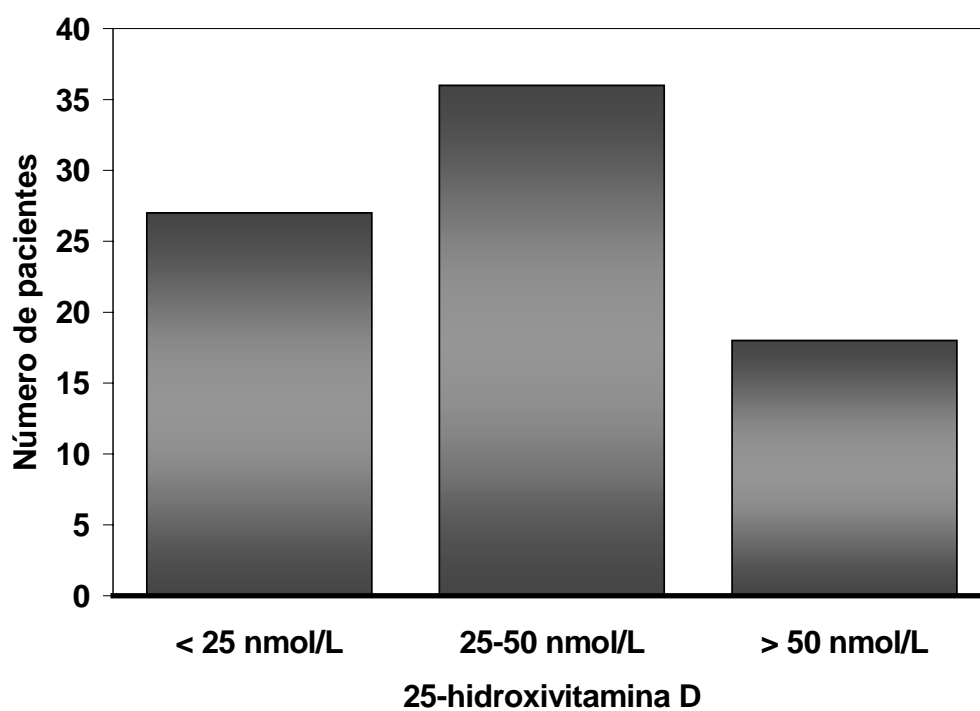


Figura 1: Prevalência de hipovitaminose D em 81 pacientes internados nas equipes de Medicina Interna do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no início da primavera.

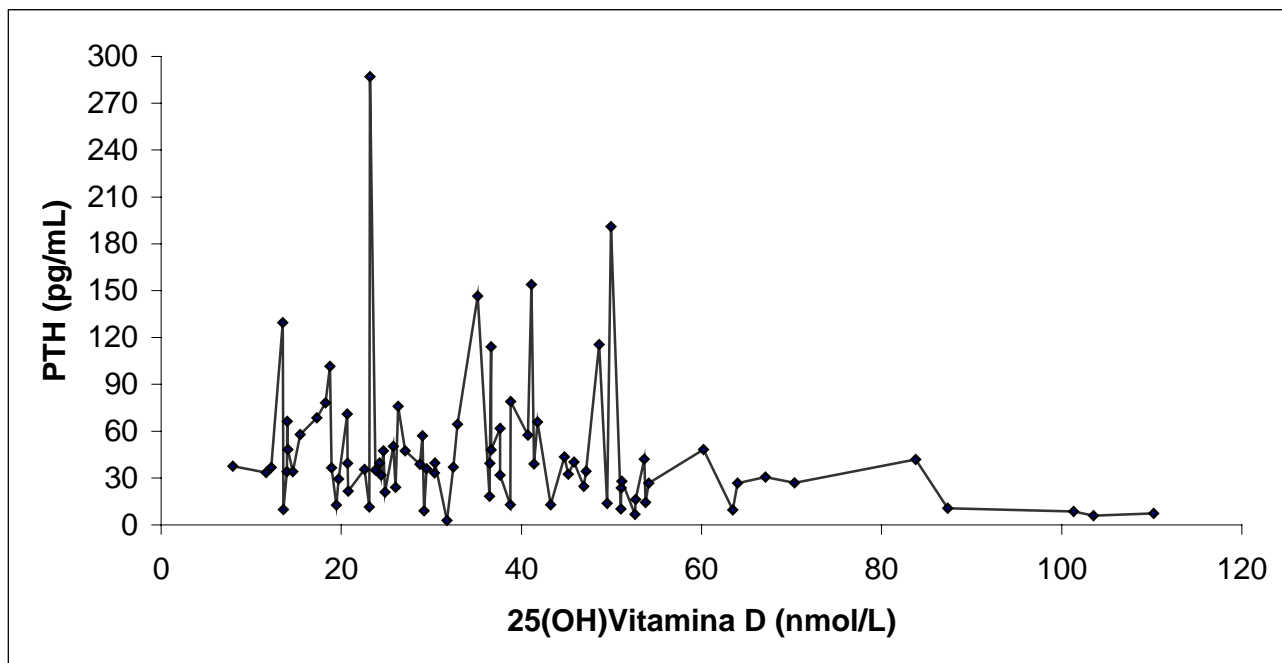


Figura 2: Relação entre os níveis séricos de 25(OH)Vitamina D e Paratormônio nos pacientes estudados. Os dados são mostrados individualmente.

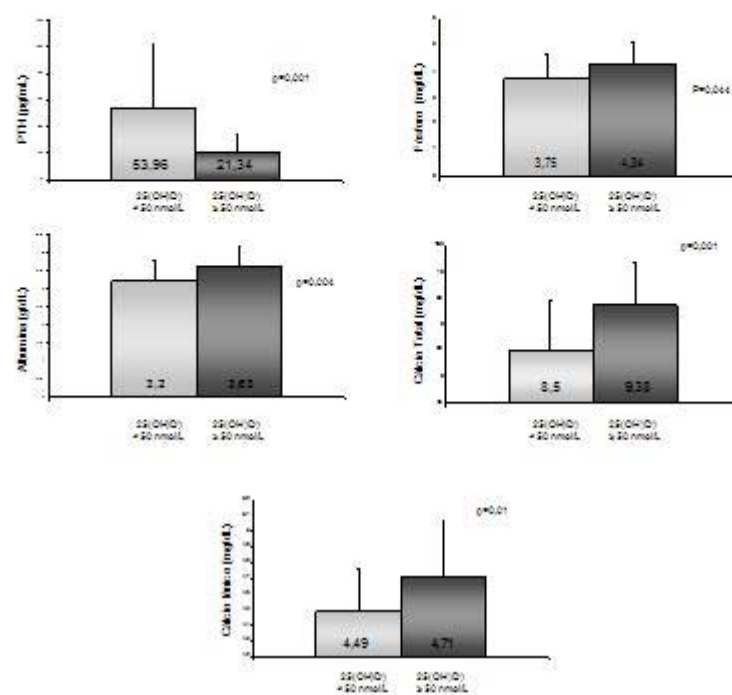


Figura 3: Achados bioquímicos nos pacientes com e sem hipovitaminose D.

Os dados estão expressos em média \pm DP e mediana (percentil 25/75). Cálcio total e iônico e fósforo são expressos em mg/dL. Albumina = g/dL. PTH = paratormônio e 25(OH)D = 25(OH)Vitamina D

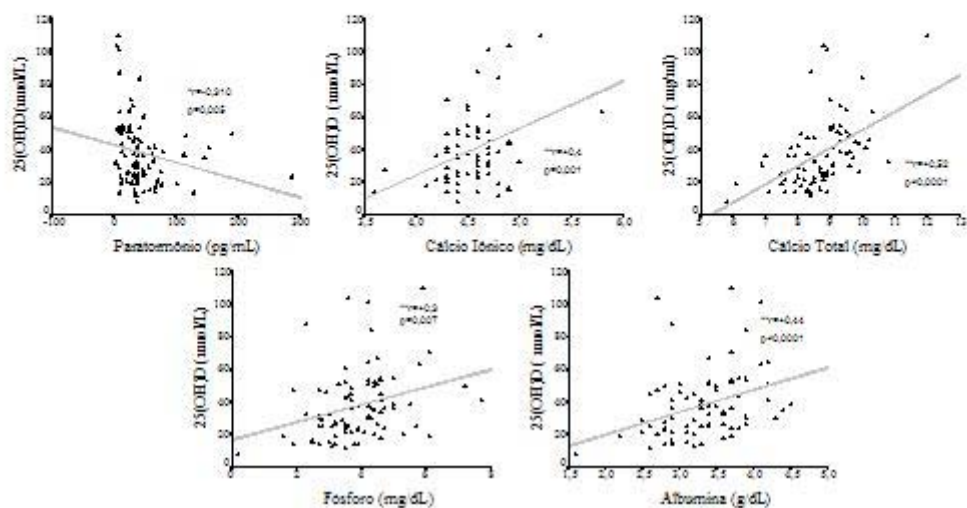


Figura 4: Correlações entre 25(OH)Vitamina D, paratormônio, cálcio, fósforo, magnésio e albumina Séricos.

Foram calculados os coeficientes r de Spearman para as variáveis não paramétricas* e r de Pearson para as paramétricas**.

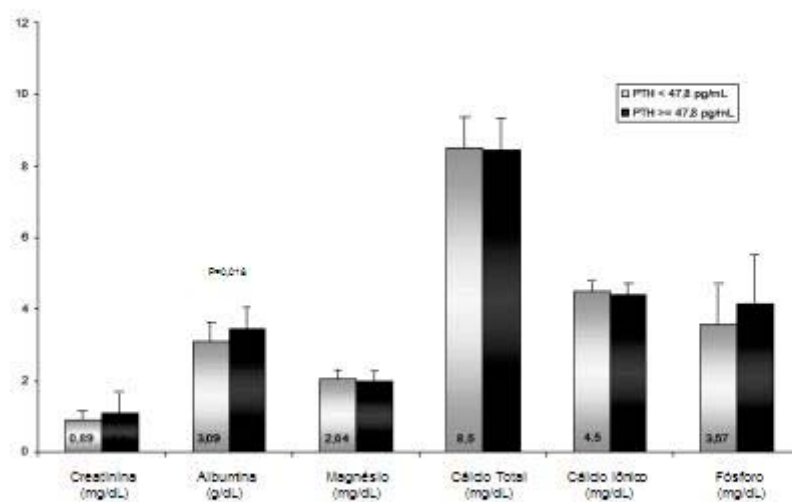


Figura 5: Achados bioquímicos nos pacientes com hipovitaminose D, com e sem hiperparatireoidismo secundário.

Os dados estão expressos em média \pm DP e em mg/dL. PTH = Paratormônio

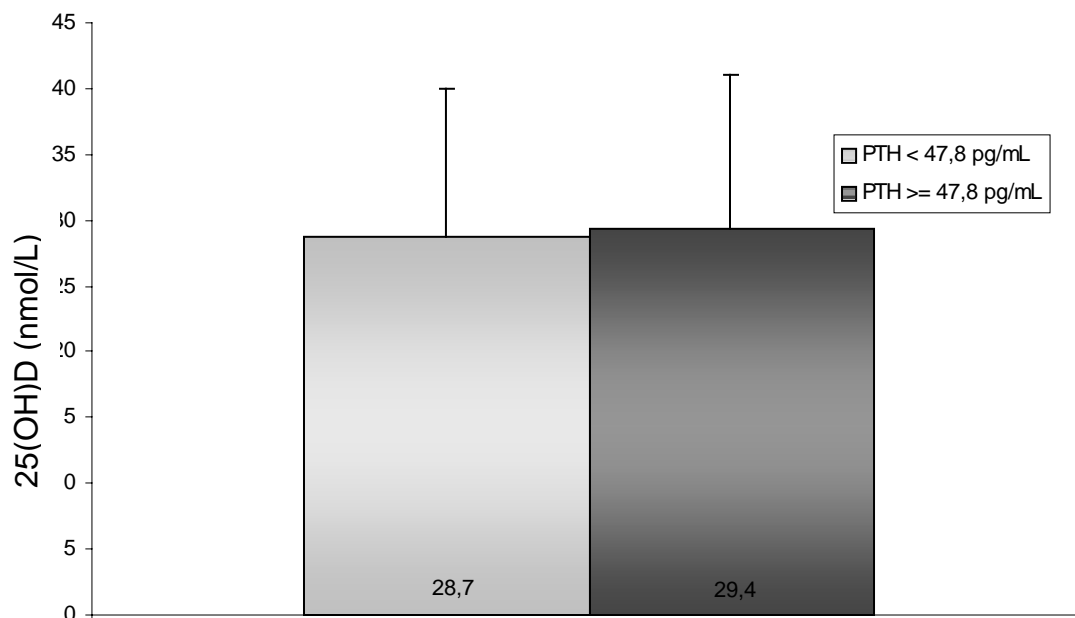


Figura 6: Valores médios de 25(OH)Vitamina D em pacientes com hipovitaminose D, com e sem hiperparatireoidismo secundário.

Os dados são expressos em média \pm DP. $p = 0,54$

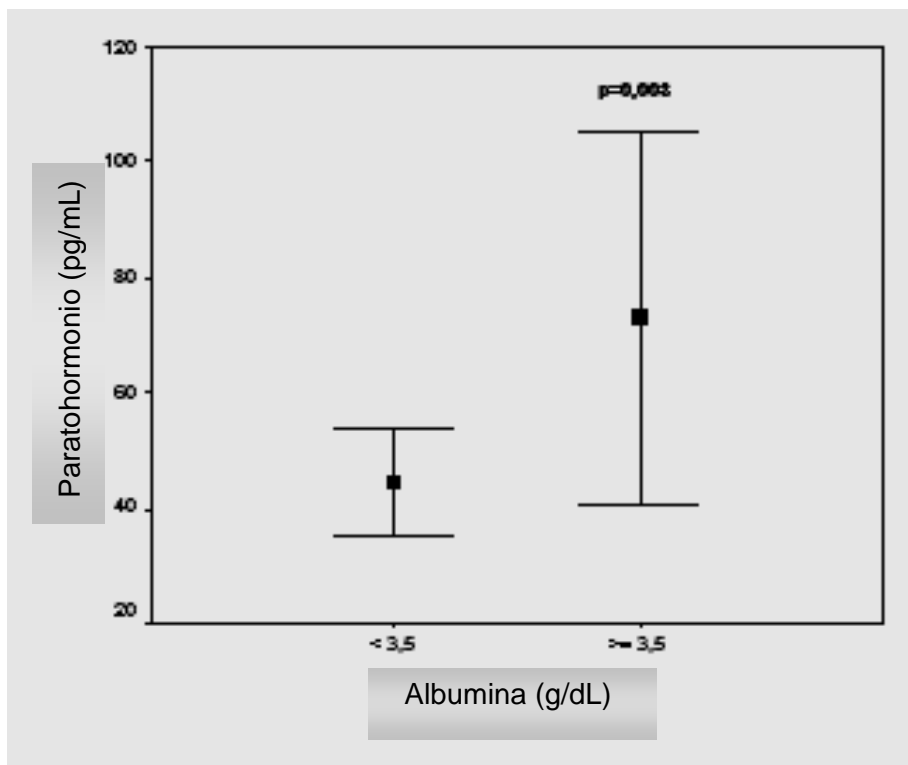


Figura 7: Níveis séricos médios de Paratormônio (média \pm DP) em pacientes com hipovitaminose D relacionados à presença ou não de hipoalbuminemia.

Agradecimentos

O projeto recebeu verbas do Fundo de Incentivo a Pesquisa e Eventos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE), Fundação de Amparo a Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS) e Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Nossos agradecimentos ao Serviço de Radioimunoensaio do Hospital de clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil.

Bibliografia

- 1) Fraser D R .Vitamin D. Lancet 1995, 345:104-7.
- 2) Fonseca V, Mohiuddin J, Weerakoon J, Boss M, Mikhailidis DP, Dandona P. Plasma creatinine clearance in nutritional osteomalacia. Lancet, 1984, 1(8386):1093-5.
- 3) Toss G, Symreng T. Delayed hypersensitivity response and vitamin D deficiency. Int J Vitamin Nutr Res, 1983, 53(1):27-31.
- 4) Porsová Dutoid I, Blahos J; Rovenský J, Babický a, Justová V. Studies on the immunomodulatory effects of vitamin D. Endocr Regul, 1993,27,(2): 75-82.
- 5) Lips P, Wiersinga, A, Ginkel FC, Jongen MJM, Netelenbos, JC, Hakeng, WHL, Delmas PD, Vijgh, WJF. The effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and parathyroid function in elderly subjects. J Clin Endocrinol Metab, 1988, 67 :644-50.
- 6) Krall, EA, Sahyoun, N, Tannenbaum, S, Dallai, GE, Dawson-Hughes, B. Effect of vitamin D intake on seasonal variations in parathyroid hormone secretion in postmenopausal women. N Engl J Med, 1989, 321 (26):1777-83.
- 7) Quesada, JM, Coopmans, W, Ruiz, B, Aljama, P, Jans, I, Bouillon, R. Influence of Vitamin D on parathyroid function in the elderly. J Clin Endocrinol Metab, 1992,75: 494-501.
- 8) Villareal, DT, Civitell,R., Chines, A, Avioli, L. Subclinical Vitamin D deficiency in postmenopausal women with low vertebral bone mass. J Clin Endocrinol Metab, 1990, 72:628-34.

- 9) Boonen, S, Aerssens, J, Dequerker, J. Age related endocrine deficiencies and fractures of the proximal femur. II. Implications of Vitamin D deficiency in the elderly. *J Endocrinol* 1996, 149:13-7.
- 10) Barker, MR, McDonnell, H, Peacock, M, Nordin, BEC. Plasma 25-hydroxy vitamin D concentrations in patients with fractures of the femoral neck. *BMJ*, 1979,1:589.
- 11) Malabanan, A ; Veroniks, I. E; Holick, M. F. Redefining Vitamin D Insufficiency. *Lancet*, 1998; 351(9105): 805 - 806.
- 12) Mackenna, MJ. Differences in Vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J of Med*, 1992,93:69-77.
- 13) Sedrani, SH, Elidrissy, AWTH, El Arabi, KM. Sunlight and vitamin D status in normal Saudi subjects. *Am J Clin Nutr*, 1983,38:129-32.
- 14) McGrath N., Singh, V. and Cundy, T. Severe vitamin d deficiency in Auckland. *N Z Med J*,1993,106(969):524-6.
- 15) Nierman D. M., Mechanick J. I, Fradinger E. E. and Zanchetta j. R..Vitamin D status in women living in Buenos Aires. *Medicina (B Aires)*,1999; 59 (5 Pt 1): 449-52.
- 16) Chile Rodríguez Portales, J. A. Hipovitaminosis D en mujeres postmenopáusicas con masa ósea baja en la Región Metropolitana. *Rev. Méd. Chile*, 2001; 129 (8): 849- 52.
- 17) Linhares, E. R., Jones, D. A. Round, J. M. and Edwards, R. H. Effect of nutrition on vitamin D status: studies on healthy and poorly noutished Brazilian children. *Am J Clin Nutr*, 1984, 39 (4): 625- 30.
- 18) Filardi, S., Guerreiro, C. A. M., Magna, L. A., Marques, J. F.. Bone mineral density, vitamin D and anticonvulsant therapy. *Arq Neuropsiquiatr*, 2000: 58(3-A): 616-620.

- 19) Ferrier, IN, Leake, A, Taylor, GA, Mcleight, IG, Fairbairn, AF, Robinson, CJ, Francis, RM, Edwarson, JA. Reduced gastrointestinal absorption of calcium in dementia. *Age Ageing*, 1990,19(6): 368-75.
- 20) Sato, Y, Asoh, T, Oizumi, K. High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in elderly women with Alzheimer's disease. *Bone*, 1998, 23(6):555-7.
- 21) Liedman, B, Bosaeus, I, Mellström, D, Lundell, L. Osteoporosis after total gastrectomy. results of a prospective, clinical study. *Scand J Gastroenterol*, 1997, 32(11):1090-5.
- 22) Vogelsang, H, Schöfl, R, Tillinger, W, Ferenci, P, Gangl, 25-hydroxyvitamin D in patients with Crohn's disease and with pancreatic insufficiency. *Wien Klin Wochenschr*, 1997,109(17):678-82.
- 23) Yumita, S, Suzuki, M, Akiba, T, Akizawa, T, Seino, Y, Kurokawa, K. Levels of serum 1,25(OH)₂D in patients with pre-dialysis chronic renal failure. *Tohoku J Exp Med*, 1996, 180(1):45-56.
- 24) Kröger H, Penttilä, IM, Alhava, EM. Low serum vitamin D metabolites in women with rheumatoid arthritis. *Scand J. Rheumatol*,1993,22(4):172-7.
- 25) Shane, E, Mancini, d, Aaronson, K, Silverberg, SJ, Seibel, MJ, Adesso, V, McMahan, DJ. Bone mass, vitamin D deficiency, and hyperparathyroidism in congestive heart failure. *Am J Med*, 1997, 103(3):197-207.
- 26) Hartwell, D, Riis, BJ, Christiansen, C. Changes in vitamin D metabolism during natural and medical menopause. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990, 71(1):127-32.
- 27) Schaefer, K, Herrath, D, Kraft, D. Disordered calcium metabolism during anticonvulsant treatment. *Ger Med*,1973,3:140-4
- 28) Hahn TJ. Anticonvulsant therapy and vitamin D. *Ann Intern Med*, 1973, 78(3):308-9.

- 29) Gloth, MF, Gundberg, CM, Hollis, BW, Haddad, JD, Tobin,JD. Vitamin D deficiency in homebound elderly persons. *JAMA*, 1995, 274(21):1683-6.
- 30) Webb, AR, Pilbean, C, Hanafin, N,Holick,MF. An evaluation of the relative contribution of exposure to sunlight and of diet to the circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D in an elderly nursing home in Boston. *Am J Clin Nutr* 1990, 51:1075-81.
- 31) Thomas, MK, Lloyd-Jones, DM, Thadhani, RI, Shaw, AC, Deraska, DJ, Kitch, BT, Vamvakas, EC, Dick, IM, Prince, RL, Finkelstein, J. Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med*, 1998, 338: 777-83.
- 32) Kauppinen-Mäkelin, R.; Tähtelä, R.; Löyttyniemi, E.; Kärkkäinen, J. and Välimäki, M. J.. A high Prevalence of hypovitaminosis D in Finnish Medical in and outpatients. *J Intern Med*, 2001; 249: 559 - 563.
- 33) Jacques, PF, Felson, DT, Tucker, KL, Mahnken,B, Wilson, PWF, Rosemberg, IH, Rush, D. Plasma 25-hydroxyvitamin D and its determinants in an elderly population sample. *Am J Clin Nutr*, 1997, 66: 929-36.
- 34) Marangella, M., Migliardi, M., Dutto, F., Mengozzi, G. Marrassa, D. Bagnis, C., Berutti, S., Gallone, G., aimo, G., Ramello, A. and fonzo, D. Intact whole bioactive parathormone: problems arising from comparing different methods. *G Ital Nefrol* 2002; 19(4): 467 – 75.
- 35) Souberbielle, J. C., Cormier, C., Kindermans, C., Gao, P., Cantor, T., Forette, F. and Baulieu, E. E. vitamin D status and redefining serum parathyroid hormone reference range in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86(7): 3086-90
- 36) Feleke, Y.; Abdulkadir, J.; Mshana, R.; Mekbib, T.; Brunvand, L.; Berg, J. P. and Falch, J. A.. Low Levels of serum calcidiol in an African population compared to a North European population. *Eur J Endocrinol*, 1999; 141(4): 358 -360.

- 37) Velásquez-Melendez, G., Martins, I. S., Cervato, A. M., Fornes, N. S. and Marucci, M. F. Vitamin and mineral intake of adults living in a metropolitan área of São Paulo, Brazil. *Rev Saúde Publicca*, 1997; 31 (2):157- 62.
- 38) Jansen, G. R., Jansen, N. B., Shigetomi, C. T. and Harper, J. M. Effect of income and geographic region on the nutritional value of diets in Brazil. *Am J Clin Nutr*, 1977; 30 (6): 955 –64.
- 39) Bikle, D. D., Gee, E., Halloran, B., Kowalski, m. A, Ryzen, E and Haddad, J. G.. Assessment of the free fraction of 25-hydrovitamin D in serum and its regulation by albumin and the vitamin D-binding protein. *J Clin Endocrinol Metab*, 1986: 63(4): 954 –9.
- 40) Indridason, O. S., Pieper, C. F. and Quarles, L. D.. Predictors of short-term changes in serum intact parathyroid hormone levels in hemodialysis patirnts; role of phosphorus, calcium, and gender. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83 (11): 3860 –6.
- 41) Kant, K. S., Cook, E. F., Dunkcan, H. And Freyberg, R.. Parathyroid hormone suppression by intavenous calciriol: role of phosphate, calcium, race and diabetes. *Am J Med Sci*, 2002; 323(4):210-5.
- 42) Ott, S. M.. Osteoporosis in women with spinal cord injuries. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 2001; 12(1):11-31.

ANEXOS

FIXA DE AVALIAÇÃO DOS PACIENTES COM DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D:

NOME: _____

PRONTUÁRIO: _____

IDADE: _____ ANOS SEXO: ()M ()F COR: ()BRANCA ()PRETA ()OUTROS

PESO: _____KG ALTURA: _____M

DOENÇA QUE CAUSOU A INTERNAÇÃO: _____

TEMPO DE DURAÇÃO DA DOENÇA DE BASE: _____

MEDICAMENTOS EM USO: _____

LOCAL DE MORADIA DO PACIENTE: _____

O PACIENTE SE EXPOE AO SOL POR PELO MENOS MEIA HORA POR DIA OU PELO MENOS 3-4 HORAS POR SEMANA? ()SIM ()NÃO

O PACIENTE PERMANECE DENTRO DE CASA NA MAIORIA DOS DIAS? ()SIM ()NÃO

TABAGISMO ATUAL? ()SIM ()NÃO USO DE ALCOOL? ()SIM ()NÃO

INGESTÃO APROXIMADA DE VITAMINA D: _____

SUPLEMENTO DE VITAMINA D? ()SIM ()NÃO

EXERCÍCIO FÍSICO? ()SIM ()NÃO QUANTO? ()EQUIVALENTE A 3h/SEMANA ()MAIS DE 3h/SEMANA ()MENOS DE 3h/ SEMANA

CALCÍO IÔNICO: _____

FÓSFORO: _____ CREATININA: _____ ALBUMINA: _____

FOSFATASE ALCALINA: _____

CREATININA URINÁRIA: _____ CÁLCIO

URINÁRIO: _____

PTH: _____ 25OH-VITAMINA D: _____