

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

MARIONI FATIMA ROMBALDI

**VITAMINA D – IMPORTÂNCIA E IMPLICAÇÕES DE SUA DEFICIÊNCIA NA
SAÚDE DA POPULAÇÃO DO MUNICÍPIO DE MANGUEIRINHA - PR**

CURITIBA

2019

MARIONI FATIMA ROMBALDI

**VITAMINA D – IMPORTÂNCIA E IMPLICAÇÕES DE SUA DEFICIÊNCIA NA
SAÚDE DA POPULAÇÃO DO MUNICÍPIO DE MANGUEIRINHA - PARANÁ**

Projeto de pesquisa apresentado como requisito parcial para a conclusão do Curso de Especialização em Análises Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof.^a Karina Bettega Felipe

CURITIBA

2019

RESUMO

A vitamina D apresenta um papel fundamental na homeostase do organismo. Apesar de sua importância, no Brasil, a dosagem sérica deste analito é recomendada apenas para grupos de risco de deficiência, o que acarreta na carência de um maior número de estudos relacionados à deficiência de vitamina D, a fim de caracterizar particularidades regionais ou locais. Desta forma, este trabalho tem como objetivo, determinar a incidência de hipovitaminose D em moradores do município de Mangueirinha-PR, identificando alterações bioquímicas laboratoriais desenvolvidas pelos mesmos e possíveis comorbidades associadas à deficiência desta vitamina, bem como verificar a influência de parâmetros como sexo e idade nas variáveis avaliadas. Para atingir este objetivo, foi realizado um levantamento retrospectivo dos laudos dos exames realizados pelo Laboratório LABORCENTER no período de 2017-2018, visando caracterizar o perfil dos pacientes quanto à hipovitaminose D. As variáveis coletadas incluíram: faixa etária, sexo, níveis séricos de vitamina D, níveis séricos de marcadores de patologias/condições associadas à deficiência de vitamina D. Os resultados obtidos mostram que a incidência de hipovitaminose D na população de Mangueirinha foi de 15%, onde a maioria dos indivíduos apresentou níveis séricos baixos de vitamina D. O sexo não influenciou na incidência de hipovitaminose na população alvo. A hipovitaminose D foi prevalente em adultos e idosos do sexo feminino e no sexo masculino, acometeu principalmente os idosos. Os parâmetros séricos mais alterados na população estudada foram a glicemia de jejum, mensuração dos níveis de hormônio estimulante da tireóide (TSH) e das transaminases. Na população feminina, observou-se um maior número de alterações nas dosagens de TGO/TGP, o que sugere maior predisposição ao desenvolvimento de doenças hepáticas. Sugere-se que a população masculina, ao mostrar um número significativo de alterações nos níveis séricos de creatinina e de ferritina, apresentou maior propensão ao desenvolvimento de distúrbios renais e anemia. Casos graves de hipovitaminose D estão relacionados à existência de alterações em vários parâmetros avaliados e possivelmente ao desenvolvimento de diversas comorbidades. Na população feminina, observou-se mais frequentemente, a alteração concomitante dos níveis de glicose e do fator reumatóide ou dos níveis de glicose e das enzimas hepáticas, sugerindo a coexistência de *diabetes mellitus* (DM) e artrite ou DM e distúrbios hepáticos. No sexo masculino, os casos mais graves de hipovitaminose estão relacionados a alterações simultâneas em quatro parâmetros: níveis de glicose, enzimas hepáticas, TSH e ferritina, sugerindo a coexistência de DM, doenças hepáticas, distúrbios da tireóide e anemia. Desta forma, pode-se concluir que a incidência de hipovitaminose D na população de Mangueirinha segue o mesmo perfil de magnitude nacional. Ainda, como a alteração bioquímica mais detectada na população estudada foram os níveis de glicose (glicemia de jejum), sugere-se que o desenvolvimento de hipovitaminose D na população avaliada, pode estar associada mais frequentemente a pré-existência de *diabetes mellitus*. Por fim, sugere-se a realização de um estudo mais refinado para determinar as causas relacionadas à maior gravidade da doença.

Palavras-chave: hipovitaminose D, Mangueirinha, alterações em parâmetros séricos

ABSTRACT

Vitamin D plays an essential role in the body's homeostasis. In spite of its importance, in Brazil, the serum levels of this analyte are recommended only for groups at risk of deficiency, which leads to the lack of a greater number of studies related to vitamin D deficiency, in order to characterize regional or local particularities. The aim of this study was to determine the incidence of hypovitaminosis D in residents of the town of Mangueirinha, identifying biochemical laboratory abnormalities developed by them and possible comorbidities associated with deficiency of this vitamin, as well as to verify the influence of parameters such as gender and age on variables evaluated. To achieve this goal, a retrospective study of laboratory reports was made. It was performed by LABORCENTER Laboratory during 2017-2018, aiming to characterize patients' profile regarding hypovitaminosis D. The variables collected included: age, gender, vitamin D serum levels, serum levels of pathological markers / conditions associated with vitamin D deficiency. The results show that the incidence of hypovitaminosis D in Mangueirinha population was 15%. Most people had low vitamin D serum levels. The gender did not influence the incidence of hypovitaminosis in the target population. Hypovitaminosis D was prevalent in adults and elderly females as well as elderly males. The most altered serum parameters in the studied population were fasting glucose, thyroid stimulating hormone (TSH) and transaminase levels. In the female population, a greater number of alterations in the dosages of IGT / TGP were observed, suggesting a greater predisposition to the development of liver diseases. The male population, when showed a significant number of alterations in serum levels of creatinine and ferritin, demonstrated a greater propensity to develop renal disorders and anemia. Severe cases of hypovitaminosis D are related to the existence of changes in several parameters evaluated and possibly the development of several comorbidities. The concomitant change in glucose and rheumatoid factor or in glucose and hepatic enzyme levels has been observed more frequently in the female population, suggesting the coexistence of diabetes mellitus (DM) and arthritis or DM and liver disorders. In males, the most severe cases of hypovitaminosis are related to simultaneous changes in four parameters: glucose levels, liver enzymes, TSH and ferritin, suggesting the coexistence of DM, liver diseases, thyroid disorders and anemia. Thus, it can be concluded that the incidence of hypovitaminosis D in the population of Mangueirinha follows the same profile of national magnitude. Also, as the most detected biochemical alteration in the studied population were glucose levels (fasting glycemia), it is suggested that the development of hypovitaminosis D in the population evaluated may be associated more frequently with the pre-existence of diabetes mellitus. Finally, a more refined study is suggested to determine the causes related to the greater severity of the disease.

Key words: hypovitaminosis D, Mangueirinha, serum parameters alterations

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1- Estrutura química do ergocalciferol (vitamina D2) e do colecalciferol (vitaminaD3)	13
FIGURA 2 - Metabolismo resumido da vitamina D.....	15
FIGURA3- Níveis séricos de vitamina D em pacientes do laboratório LABORCENTER	29
FIGURA 4- Níveis séricos de vitamina D em pacientes do laboratório LABORCENTER, conforme o sexo	31
FIGURA 5- Alterações em marcadores séricos em pacientes com deficiência em vitamina D do laboratório de análises clínicas LABORCENTER. (A) Determinação do número de pacientes com hipovitaminose D que apresentam alterações em marcadores séricos relacionados a comorbidades associadas a essa deficiência. (B) Determinação do número de pacientes com hipovitaminose D que apresentam uma ou diversas alterações em marcadores séricos relacionados a comorbidades associadas a essa deficiência.....	36
FIGURA 6- Relação do número de marcadores séricos alterados à gravidade da hipovitaminose D, em pacientes do laboratório LABORCENTER.....	37
FIGURA 7- Marcadores séricos relacionados à comorbidades vinculadas a hipovitaminose D em pacientes com deficiência em vitamina D do laboratório LABORCENTER.....	38
FIGURA 8- Parâmetros bioquímicos relacionados à comorbidades vinculadas a hipovitaminose D em pacientes com deficiência em vitamina D do laboratório LABORCENTER, conforme o sexo.....	38
FIGURA 9- Parâmetros bioquímicos relacionados à comorbidades vinculadas a hipovitaminose D em pacientes com níveis séricos muito baixos de vitamina D do laboratório LABORCENTER. (A) e (B) correspondem a indivíduos do sexo feminino faixas etárias de 60-80 anos e superior a 80 anos, respectivamente. (C) corresponde a indivíduos do sexo masculino na faixa etária de 31-59 anos.	43

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1- Níveis séricos de vitamina D em pacientes do sexo feminino conforme sexo e faixa etária.....	32
QUADRO 2- Níveis séricos de vitamina D em pacientes do sexo masculino conforme o sexo e faixa etária.....	33
QUADRO 3- Marcadores séricos relacionados à comorbidades vinculadas a hipovitaminose D em pacientes do sexo feminino com deficiência vitamina D, conforme faixa etária.....	40
QUADRO 4- Marcadores séricos relacionados à comorbidades vinculadas a hipovitaminose D em pacientes do sexo masculino com deficiência em vitamina D , conforme faixa etária.....	41

LISTA DE TABELAS

TABELA 1- Alimentos fontes de vitamina D.....	17
TABELA 2 - Valores de referência Vitamina D.....	24
TABELA 3 - Valores de referência Marcadores Séricos.....	27

LISTA DE SIGLAS

7-DHC-7-Dehidrocolesterol

AR- Artrite reumatoide

CLIA- imunoensaio quimioluminescente competitivo

DBP- Desvio Bilio Pancreático

DHC - Doença hepática crônica

DII- Doença inflamatória intestinal

DMID - Diabetes melito insulino dependentes

DMT2- *diabetes mellitus* tipo 2

DVC - doenças cardiovasculares

EM - Esclerose múltipla

FGF-23- Fator de crescimento fibroblástico 23

GLUT-4 - Transportadores de glicose do tipo 4

LES - Lúpus eritematoso sistêmico

PTH-paratormônio

RDC - Doença Renal Crônica

SBEM- Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia

SBPC/ML- Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial

SRAA-sistema renina angiotensina aldosterona

TFG - Taxa de filtração glomerular

UFPR – Universidade Federal do Paraná

VDR- receptor da vitamina

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
1.2	OBJETIVOS.....	12
1.2.1	Objetivo Geral.....	12
1.2.2	Objetivos Específicos.....	12
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	13
2.1	ESTRUTURA FISICO QUIMICADA VITAMINA D.....	13
2.2	METABOLISMO DA VITAMINA D.....	14
2.3	FUNÇÕES DA VITAMINA D.....	15
2.4	FONTES DE OBTENÇÃO DA VITAMINA D.....	16
2.5	DOENÇAS ASSOCIADAS À DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D.....	17
2.5.1	VITAMINA D E DOENÇAS CARDIOVASCULARES.....	17
2.5.2	VITAMINA D E <i>DIABETE MELLITUS</i>	18
2.5.3	VITAMINA D E METABOLISMO OSSEO.....	20
2.5.4	VITAMINA D E OBESIDADE.....	20
2.5.5	VITAMINA D E DOENÇAS RENAIIS.....	21
2.5.6	VITAMINA D E DOENÇAS HEPÁTICAS.....	21
2.5.7	VITAMINA D E DISFUNÇÃO TIREOIDIANA E PARATIREOIDIANA.....	22
2.5.8	VITAMINA D E DOENÇAS AUTOIMUNES.....	23
2.6	DOSAGEM DE VITAMINA D.....	23
2.7	VALORES DE REFERENCIA DA VITAMINA D.....	24
3	METODOLOGIA	26
3.1	POPULAÇÃO AVALIADA E COLETA DE DADOS.....	26
3.2	DOSAGEM DE VITAMINA D.....	26
3.3	DOSAGEM DOS MARCADORES SÉRICOS	27

3.3	DETERMINAÇÃO DO NÚMERO AMOSTRAL.....	27
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	29
5	CONCLUSÕES.....	45
	REFERÊNCIAS.....	47

1- INTRODUÇÃO

A vitamina D ou calciferol é um pró-hormônio esteróide envolvido em diversos processos relacionados à manutenção da homeostase do organismo. Dessa forma, a hipovitaminose D pode estar associada ao desenvolvimento de diversas comorbidades tais como: distúrbios da paratireóide, patologia osteometabólica, reumático-inflamatória e osteoarticular, doenças endócrinas, renais e hepáticas, distúrbios gastrointestinais, neoplasias não endócrinas e doenças autoimunes. (ALVES et. al., 2013, MAEDA et al., 2014; PETERS, MARTINI, 2014).

Mediante seu papel fundamental na manutenção da fisiologia sistêmica, diversos estudos científicos estão sendo realizados a fim de determinar os mecanismos moleculares envolvidos nas ações mediadas pela vitamina D, bem como o impacto da deficiência deste analito na saúde humana (CASTRO et. al. 2011).

Diversos estudos epidemiológicos que estão sendo realizados com o intuito citado anteriormente têm demonstrado que aproximadamente um terço da população mundial apresenta níveis séricos de vitamina D abaixo de 20 ng/mL, independentemente da existência de fatores de risco tais como idade, etnia e localização geográfica (CASTRO et. al. 2011; BACCARO, 2017).

Uma vez que no Brasil, a dosagem de vitamina D é recomendada apenas para grupos de risco para deficiência, como idosos, gestantes, pacientes com osteomalácia, raquitismo, osteoporose, hiperparatireoidismo secundário, doenças inflamatórias, doenças autoimunes, doença renal crônica e pré-bariátricos (FERREIRA, et. al., 2018), sendo poucos os estudos existentes e relacionados à triagem populacional indiscriminada. Neste sentido, os escassos estudos nacionais demonstram que no Brasil, a hipovitaminose D acomete normalmente idosos, pessoas institucionalizadas, sedentárias, residentes nas regiões Sul e Sudeste do país e que não são suplementadas com vitamina D (BACCARO, 2017). Desta forma, se faz necessário à realização de outros estudos epidemiológicos, realizados com a população geral e grupos de risco para a deficiência, a fim de se determinar características particulares de cada Região.

Frente a isso, este trabalho tem como objetivo determinar a incidência de hipovitaminose D na população de Mangueirinha (PR), bem como traçar o perfil de

deficiência de vitamina D nesta população, identificando alterações em parâmetros séricos e possíveis comorbidades incidente, bem como verificando a influência do sexo e da idade nas variáveis analisadas.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 OBJETIVO GERAL

Determinar a incidência de hipovitaminose D em moradores do município de Mangueirinha-PR, identificando alterações em parâmetros séricos e possíveis comorbidades associadas à deficiência desta vitamina e apresentadas pelos mesmos.

1.2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar a incidência de hipovitaminose D no município de Mangueirinha-PR;
- Verificar a influência do sexo e da idade na incidência de hipovitaminose D na população alvo;
- Investigar possíveis alterações em marcadores séricos, bem como sugerir a existência de comorbidades relacionadas à deficiência de vitamina D na amostra avaliada;
- Verificar se o número de parâmetros séricos alterados apresentados por um indivíduo está relacionado à gravidade da deficiência de vitamina D exibida pelo mesmo;
- Averiguar a influência do sexo e da idade nas alterações séricas associadas à hipovitaminose D na população alvo;
- Com base nas alterações séricas identificadas, sugerir possíveis comorbidades apresentadas por indivíduos que apresentam hipovitaminose D grave, verificando a influência do sexo e da idade no desenvolvimento destas condições.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 ESTRUTURA FÍSICO QUÍMICA DA VITAMINA D

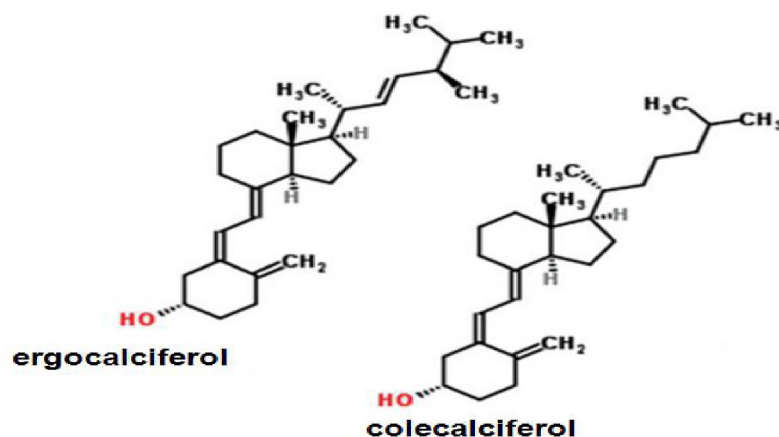
A vitamina D, apesar de ser intitulada um nutriente, atua biologicamente como um pré-hormônio, apresentando um papel fundamental em diversos processos fisiológicos do organismo humano, como a homeostase do cálcio e o metabolismo ósseo (CASTRO, 2011; MAEDA et. al., 2014).

Estruturalmente, a vitamina D é derivada do colesterol, apresentando o sistema básico de esteróides constituído por 4 anéis, o qual está associado a diferentes cadeias laterais (PETERS, MARTINI, 2014). Como um dos anéis de seu núcleo básico apresenta-se clivado pela adição de dois átomos de hidrogênio em cada grupo terminal, a vitamina D é classificada como um secosteróide (BRITO et. al, 2017).

De maneira geral, a vitamina D pode ser encontrada sobre duas formas: a) ergocalciferol e b) colecalciferol. O ergocalciferol ou vitamina D₂ (C₂₈H₄₄O) é a forma produzida pelas plantas, já colecalciferol, também conhecido como vitamina D₃ (C₂₂H₄₄O), é produzido na pele humana pela ação da luz ultravioleta (290 a 300nm) (PETERS, MARTINI, 2014).

Ainda, cabe-se ressaltar que, estruturalmente, as formas D₂ e D₃ são similares, diferenciando-se pela presença de uma ligação dupla adicional e de um grupo metil na cadeia lateral na estrutura de D₂ (PINHEIRO, 2015) (FIGURA 1).

FIGURA 1-Estrutura química do ergocalciferol (vitamina D₂) e do colecalciferol (vitamina D₃).



FONTE: Adaptado de BOREL, CAILLAUD, CANO, 2015.

2.2 METABOLISMO DA VITAMINA D.

A síntese endógena de vitamina D inicia-se através da penetração da radiação ultravioleta (raios UVB) sobre a pele, onde o 7-deidrocolesterol(7-DHC, pró-vitamina D3) é convertido, de forma não enzimática, a pré-colecalciferol (pré-vitamina D3). Este, por sua vez, isomeriza-se a colecalciferol (vitamina D3). Uma vez formado, o colecalciferol atinge a circulação sistêmica e liga-se à proteína transportadora de vitamina D (DBP) (MORIZAKI, 2012; STEINER, POMPEI, FERNANDES, 2017).

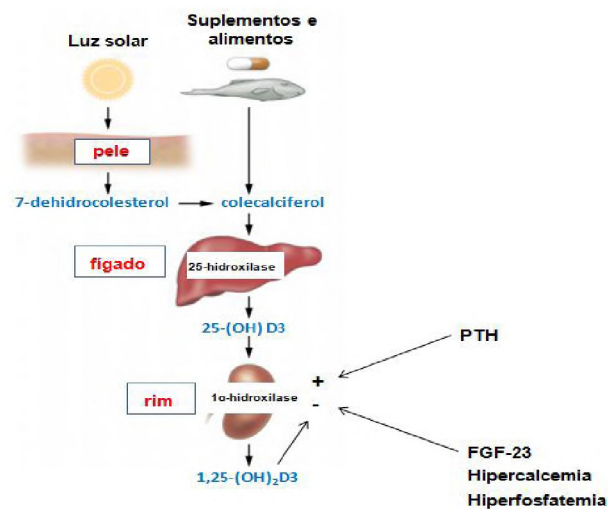
Biologicamente, a vitamina D é um pré-hormônio que deve ser ativado para exercer seus efeitos no organismo. A ativação do colecalciferol ocorre através de duas reações de hidroxilação, as quais ocorrem respectivamente, no fígado e nos rins, e serão descritas a seguir. A hidroxilação hepática é responsável pela conversão do colecalciferol a calcidiol, também conhecido como 25-hidroxivitamina D [25-(OH)D3], pela ação da enzima 25-hidroxilase (CYP27A1). A 25-(OH)D3 é a forma de vitamina D mais encontrada na circulação sanguínea, desta maneira, trata-se da forma que é dosada para estimar o nível sérico total desse analito e avaliar o status da vitamina D de um indivíduo (STEINER, POMPEI, FERNANDES, 2017; PETERS, MARTINI, 2014; MARQUES et al., 2010).

A hidroxilação renal leva a formação de dois metabólitos principais: a 1,25-dihidroxivitamina D [1,25-(OH) D3] e a 24,25 di hidroxivitamina D3. A 1,25-(OH) D3, também denominada calcitriol, trata-se da forma biologicamente ativa da vitamina D, produzida pela ação da enzima 1 alfa-hidroxilase (CYP27B1), a partir da 25-(OH)D3. Já a 24,25 di hidroxivitamina D3 é produto da hidroxilação da 25-(OH)D3, catalisada pela enzima 24 hidroxilase (CYP24). Tal metabólito é inativo, sendo produzido com o objetivo de controlar as concentrações séricas de 1,25(OH)₂D3, evitando que ela alcance níveis plasmáticos tóxicos para organismo (STEINER, POMPEI, FERNANDES, 2017; PETERS, MARTINI, 2014; CASTRO, 2011; FILHO, MELAMED, 2013; MARQUES et al., 2010).

O principal ponto de regulação da síntese de vitamina D envolve o controle da atividade da enzima 1-alfa-hidroxilase, influenciada pelas concentrações de 1,25-(OH) D3, hormônio paratireoideano (PTH), fator de crescimento fibroblástico 23

(FGF-23), cálcio e fósforo. O PTH atua regulando positivamente a atividade da enzima, enquanto FGF-23, 1,25-(OH)₂D₃, hipercalcemia e hiperfosfatemia suprimem a ação da mesma (STEINER, POMPEI, FERNANDES, 2017; PETERS, MARTINI, 2014; MAEDA et al., 2014).(FIGURA 2)

FIGURA 2 – Biossíntese da vitamina D.



FONTE: Adaptado de DEMAY, 2018.

2.3 FUNÇÕES DA VITAMINA D

As principais funções da vitamina D estão relacionadas à manutenção da homeostasia do cálcio e do fósforo, onde tal vitamina atua controlando os processos de absorção intestinal e reabsorção renal desses íons. Tal ação contribui para a manutenção adequada dos níveis séricos de cálcio e fósforo, permitindo uma mineralização óssea normal e levando ao crescimento ósseo e ao desenvolvimento de um esqueleto saudável (PETERS, MARTINI, 2014; CASTRO, 2011).

A vitamina D exerce suas ações biológicas ao se ligar a um receptor nuclear, denominado receptor de vitamina D (VDR). Tal receptor é expresso por diversos tipos celulares como células hematopoiéticas, linfócitos, células epidérmicas, células pancreáticas, células musculares e neurônios (MARQUES et. al., 2010). Desta forma, diversos estudos têm mostrado que o VDR não é só capaz de exercer funções relacionadas ao sistema osteomineral, mas também envolvidas na

homeostasia sistêmica (CASTRO, 2011). Dentre as ações não calcêmicas relacionadas à vitamina D, pode-se citar: imunomodulação, diferenciação, proliferação e morte celular, processos relacionados à fertilidade humana (foliculogênese e espermatogênese), controle da função cardíaca e da pressão arterial, regulação do crescimento de miócitos, volume de massa, tônus e da força muscular, controle do metabolismo glicídico, dentre outras (CASTRO, 2011).

2.4 FONTES DE OBTENÇÃO DA VITAMINA D

A obtenção de vitamina D pode ocorrer através da síntese endógena, a qual foi devidamente relatada no item 2.2 deste trabalho, bem como pela dieta, através do consumo de alimentos que contenham altas concentrações dessa vitamina (STEINER, POMPEI, FERNANDES, 2017). Estima-se que de 10 a 20% das necessidades diárias de vitamina D sejam provenientes da alimentação, enquanto os 80-90 % restantes são oriundos da produção endógena (CASTRO et.al., 2011). Entretanto, cabe ressaltar que, embora a ingestão alimentar não seja a principal fonte de vitamina D no organismo humano, ela assume grande importância em indivíduos predispostos ao desenvolvimento de hipovitaminose D tais como idosos, pessoas institucionalizadas e habitantes de clima temperado (MARQUES et al., 2010).

A síntese endógena de colecalciferol na pele é influenciada por diversos fatores como tempo e intensidade da radiação ultravioleta, biodisponibilidade de 7-DHC no tecido cutâneo e pigmentação da pele. Os três primeiros fatores citados afetam diretamente a produção endógena de vitamina D₃, ou seja, quanto maior o tempo e a intensidade de radiação, bem como a biodisponibilidade de 7-DHC na pele, maior a síntese dessa vitamina. Já a pigmentação cutânea, que é reflexo da quantidade de melanina presente na pele, apresenta uma relação inversa com a biossíntese de colecalciferol, uma vez que este pigmento compete com o 7-DHC pelos fótons UVB ao absorver a radiação ultravioleta (STEINER, POMPEI, FERNANDES, 2017).

Por fim, importantes fontes dietéticas naturais de vitamina D₃ incluem alimentos de origem animal, particularmente peixes gordurosos tais como sardinha, salmão, arenque e atum; bem como óleo de fígado de bacalhau e gema de ovo (PETERS, MARTINI, 2014; CASTRO, 2011). Outras fontes alimentares de vitamina

D tratam-se de alimentos que contêm altas concentrações de ergosterol (vitamina D₂), como fungos (CASTRO, 2011). Ainda, deve-se citar a existência de alimentos enriquecidos em vitamina D, tais como o leite e seus derivados, margarina, pães, cereais matinais e suco de laranja (PETERS, MARTINI, 2014; MAEDA et. al., 2014).

A Tabela 1 mostra algumas fontes dietéticas de vitamina D, a concentração desse nutriente (UI) por porção, bem como a representação (%) da recomendação diária necessária para adultos e crianças com idade maior que 4 anos.

TABELA 1. ALIMENTOS FONTES DE VITAMINA D

FONTES	UI (por porção)	VD (%)
1 colher (sopa) de fígado de bacalhau	1360	340
85 gramas de peixe-espada cozido	566	142
85 gramas de salmão cozido	447	112
85 gramas de atum enlatado	154	39
1 copo de suco de laranja fortificado* com vit. D	137	34
1 copo de leite fortificado* com vit. D	115-124	29-31
1 colher (sopa) de margarina fortificada	60	15
2 sardinhas (enlatadas) no óleo	46	12
85 gramas de bife de fígado	42	11
1 ovo	41	10
1 copo cereal fortificado com 10% VD de Vit. D	40	10
28 gramas de queijo suíço	6	2
150 gramas iogurte fortificado* com 20% VD de vit. D	80	20

UI- unidades internacionais; VD - valores diários. Valores de referência do U.S. Food and Drug Administration que auxiliam o consumidor a comparar a quantidade de nutrientes entre os produtos contidos em uma dieta diária comum. O valor diário da vitamina D foi estabelecido em 400 UI para adultos e crianças com idade maior que 4 anos. Alimentos com mais de 20% de VD são considerados ricos para o determinado alimento. *depende da informação nutricional de cada produto, já que a quantidade de vitamina D pode variar.

FONTE: STEINER, POMPEI, FERNANDES, 2017.

2.5 DOENÇAS ASSOCIADAS À DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D

2.5.1 VITAMINA D E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

A relação entre deficiência de vitamina D e o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (DCV), tem sido amplamente estudado. Nesse sentido, tem sido descrito que a hipovitaminose D está diretamente associada ao desenvolvimento de hipertensão arterial, doença arterial coronariana (aterosclerose, enfarto do miocárdio) e insuficiência cardíaca (JORGE et. al., 2018).

Ainda, os mecanismos envolvidos na proteção cardiovascular mediada pela vitamina D, não foram completamente elucidados. A atividade anti-hipertensiva da vitamina D ocorre pela modulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), onde tal vitamina impede a hiperestimulação deste sistema ao suprimir a transcrição gênica da renina (JORGE et. al., 2018). Assim, a hipovitaminose D pode acarretar no desenvolvimento de hipertensão arterial através da ativação do SRAA (JÚNIOR et. al., 2014).

Em relação à sua influência no desenvolvimento de doença arterial coronariana, tem sido relatado que a vitamina D reduz a aterogênese ao modular a resposta imune envolvida neste processo, uma vez que atua inibindo a ativação de macrófagos, evento essencial para a formação das placas ateroscleróticas. A supressão da ativação de macrófagos ocorre pela inibição da transcrição de *interferon-γ* (IFN- γ) e aumento da produção de interleucina 10 (IL-10). Ainda, foi demonstrado que a vitamina D é capaz de elevar a síntese de prostaciclina (PGI₂), um importante vasodilatador e inibidor da agregação plaquetária em cultura de células musculares lisas de vaso de coelhos (WAKASUGI et. al. 1991, JÚNIOR et. al., 2014). Por fim, tem sido relatado que a vitamina D reduz a calcificação coronária, além de suprimir a produção de citocinas inflamatórias (JÚNIOR et. al., 2014).

Dados da literatura demonstram que a deficiência de vitamina D está relacionada ao desenvolvimento e severidade da insuficiência cardíaca. O provável mecanismo relacionado a estas condições envolve a ocorrência de progressão da síndrome cardiorenal, que por sua vez acarreta em disfunção endotelial, remodelamento ventricular esquerdo e fibrose miocárdica (JORGE et. al., 2018). Ainda, estudos tem reportado que a suplementação com vitamina D melhora a sobrevida de pacientes com insuficiência cardíaca estabelecida e com tal hipovitaminose (JORGE et. al., 2018).

2.5.2 VITAMINA D E *DIABETES MELLITUS*

Diversos estudos têm associado à hipovitaminose D e a predisposição ao desenvolvimento de *diabetes mellitus* do tipo 1 (DM1) e 2 (DM2). Pesquisas realizadas em animais têm demonstrado que, devido suas propriedades imunomoduladoras, a vitamina D pode reduzir a incidência de DM1. Tais estudos

têm relatado que a vitamina D é capaz de proteger as ilhotas pancreáticas da destruição mediada por macrófagos e linfócitos T citotóxicos, ao inibir a produção de interferon (IFN) e interleucina 2 (IL-2), duas citocinas que ativam esses tipos celulares (MAEDA et. al., 2014).

Entretanto, até o presente momento, a correlação entre deficiência de vitamina D e a patogênese de DM2 está mais elucidada e associada ao fato de as células β pancreáticas expressarem receptores de vitamina D (VDR), bem como de o tecido pancreático apresentar proteínas ligadoras de cálcio dependentes de vitamina D (DBP) (SCHUCH, GARCIA, MARTINI, 2009).

Tem sido relatado que a vitamina D pode afetar a síntese e/ou a secreção de insulina em resposta ao estímulo da glicose de forma direta e indireta. A ação direta ocorre mediante a ativação do VDR. A ligação da $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ao VDR promove a associação deste com o receptor do ácido retinoico, levando a formação de um complexo heterodimérico (RXR-VDR). Tal complexo se liga a sequências específicas do DNA, denominadas como elemento responsivo à vitamina D (VDRE), as quais estão presentes no gene promotor da insulina, acarretando na ativação de sua transcrição (MAEDA et. al., 2014; MACHADO, JÚNIOR, MARINHEIRO, 2014).

Já a ação indireta da vitamina D na produção e secreção de insulina, está relacionada ao influxo de cálcio para o interior das células β pancreáticas, visto que o aumento das concentrações citosólicas de Ca^{2+} favorecem a secreção da insulina, bem como culminam na ativação de endopeptidases cálcio-dependentes, facilitando a clivagem de pró-insulina em insulina (RAFAELLI et. al., 2015). Como o influxo de cálcio para as células β ocorre mediante a elevação dos níveis séricos de PTH e de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, a redução das concentrações séricas de vitamina D devido à existência de um quadro de hipovitaminose pode prejudicar tanto a conversão de pró-insulina em insulina, como afetar a secreção deste hormônio (SCHUCH, GARCIA, MARTINI, 2009).

Ainda, tem sido descrito que a vitamina D pode mediar à resistência à insulina, onde tal vitamina pode novamente promover este efeito de maneira direta e indireta, no tecido periférico. O efeito direto ocorre mediante ativação do VDR, e culmina no aumento da expressão do receptor de insulina. Já o efeito indireto, mediado pela elevação intracelular dos níveis de cálcio acarreta na redução da atividade dos transportadores de glicose do tipo 4 (GLUT-4) (PETERS, MARTINI, 2014).

2.5.3 VITAMINA DE METABOLISMO ÓSSEO

Como mencionado anteriormente, uma das principais funções da vitamina D no organismo humano, envolve a manutenção da homeostase do cálcio e do fósforo (MOREIRA, DUARTE, FARIAS, 2004). Logo, quadros de hipovitaminose D frequentemente estão associados a uma inadequada mineralização ou a desmineralização do esqueleto, visto que tal deficiência acarreta na redução dos níveis séricos de cálcio (PETERS, MARTINI, 2014).

A calcemia por sua vez, é diretamente regulada pelo eixo cálcio-PTH-vitamina D. Reduções nos níveis séricos de cálcio ionizado, são imediatamente detectados pelas glândulas da paratireóide, que passa a secretar PTH a fim de promover a manutenção da calcemia através de um processo conhecido como hiperparatireoidismo secundário (MOREIRA, DUARTE, FARIAS, 2004; PETERS, MARTINI, 2014).

O PTH liberado atua nos rins, estimulando a síntese de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ que por sua vez, atua nos túbulos distais, promovendo a reabsorção do cálcio. Paralelamente, a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ atua no intestino, estimulando a absorção do cálcio, de forma ativa no duodeno, e de forma passiva no jejuno. Por fim, a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ conjuntamente com o PTH atuam nos ossos, promovendo a diferenciação de osteoclastos e a reabsorção óssea (MOREIRA, DUARTE, FARIAS, 2004; ALBERGARIA, 2017).

Desta forma, a hipovitaminose D promove efeitos negativos na mineralização óssea, podendo levar ao desenvolvimento de raquitismo e osteomalácia em crianças, e de osteomalácia em adultos (SILVA et al., 2008).

2.5.4 VITAMINA D E OBESIDADE

A obesidade é frequentemente associada à hipovitaminose D, onde tem sido observada uma relação inversa entre a $25(\text{OH})\text{D}_3$ sérica e o índice de massa corporal (IMC) maior do que 30 Kg/m^2 (MACHADO, JÚNIOR, MARINHEIRO, 2014).

Dentre as possíveis explicações para essa relação, pode-se citar: menor exposição solar entre indivíduos obesos, ingestão dietética diferente entre indivíduos

obesos e não obeso menor biodisponibilidade e modificações no metabolismo da vitamina D em indivíduos obesos (JORGE et. al., 2018).

A menor biodisponibilidade de vitamina D em indivíduos obesos pode estar relacionada ao acúmulo desta vitamina nos adipócitos, reduzindo as concentrações séricas de 25(OH)D3 (PETERS, MARTINI, 2014) ou ao maior volume de distribuição desta vitamina em comparação a indivíduos não obesos (JORGE et. al., 2018).

Ainda, baixos níveis séricos de 25(OH)D3 podem levar ao hiperparatireoidismo secundário, acarretando no influxo de cálcio para o interior dos adipócitos, aumentando a lipogênese e reduzindo a lipólise (MACHADO, JÚNIOR, MARINHEIRO, 2014). Por fim, as elevações dos níveis de PTH podem predispor o indivíduo ao desenvolvimento de DM2 (SCHUCH, GARCIA, MARTINI, 2009).

2.5.5 VITAMINA D E DOENÇAS RENAIIS

A deficiência de vitamina D ocorre frequentemente em pacientes com doença renal crônica (DCR) podendo ser atribuída a diversos fatores: falta de exposição à radiação solar, diminuição da produção de colecalciferol em resposta à luz solar, redução da ingestão dietética de vitamina D, perda urinária de 25(OH)D3 e nefropatias proteinúricas (FILHO, MELAMED, 2013).

Ainda, cabe ressaltar que, durante a DCR, são desenvolvidos diversos mecanismos que afetam a síntese de vitamina D, e que, portanto, estão envolvidos no desencadeamento da tal hipovitaminose, sendo os mesmos citados a seguir: a) redução da taxa de filtração glomerular, a qual limita a disponibilidade renal de 25-(OH)D3 e consequente produção de calcitriol; b) elevação de FGF-23, em função da retenção de fosfato e c) efeitos supressores mediados pelo PTH (FILHO, MELAMED, 2013).

2.5.6 VITAMINA DE E DOENÇAS HEPÁTICAS

A relação entre doenças hepáticas crônicas (DHC) e hipovitaminose D tem sido amplamente estudada, visto que no fígado, a vitamina D sofre ação da 25-hidroxilase (CYP2R1), sendo convertida a 25-hidroxivitamina D [25(OH)D3], a maior reserva de vitamina D no organismo (DUTRA, 2017; DE AZEVEDO, 2017).

Pacientes com DHC apresentam maior propensão em desenvolverem distúrbios no eixo cálcio-PTH-vitamina D, estando estes associados à redução dos níveis séricos de cálcio e de vitamina D, e aumento das concentrações plasmáticas de PTH (MOREIRA, DUARTE, FARIAS, 2004).

Os dois principais mecanismos associados à deficiência de vitamina D em pacientes com DHC envolvem a redução da hidroxilação do colecalciferol em 25(OH)D₃ ou a diminuição da proteína transportadora de 25(OH)D₃ (BARRAL, BARROS, ARAÚJO, 2007).

Ainda, estudos têm demonstrado que o fígado é capaz de manter níveis adequados de calcitriol, mesmo nos estágios mais avançados de DHC. Assim, a hipovitaminose D em pacientes com DHC também tem sido atribuída a outros fatores como dieta inadequada e diminuição da exposição à luz solar (MOREIRA, DUARTE, FARIAS, 2004).

2.5.7 VITAMINA D E DISFUNÇÃO TIREOIDIANA E PARATIREOIDIANA

Em relação a distúrbios da tireóide, tem sido relatada uma correlação positiva entre tireoidite de Hashimoto e hipovitaminose D. A tireoidite de Hashimoto trata-se de uma doença autoimune, caracterizada por altas taxas de anticorpos antitireoglobulina (TG) e tireoperoxidase (TPOAb), infiltração de células do sistema imune (linfócitos T e B), fibrose e diversos graus de disfunção tireoideana (VILELA; FERNANDES, 2018; SOARES, VAISMAN, 2001).

Em estudo realizado por Unal e colaboradores (2014), bem como Mansournia e colaboradores (2014), foi observada uma elevação do TSH associada à deficiência de vitamina D em indivíduos com síndrome de Hashimoto. A correlação entre este distúrbio da tireóide e a deficiência de vitamina D ocorre, uma vez que o calcitriol é capaz de mediar um efeito protetor nas doenças autoimunes, ao inibir a ativação de linfócitos T, a produção de mediadores inflamatórios (INF- γ e IL-2), dentre outros mecanismos (VILELA; FERNANDES, 2018).

Ainda, a deficiência de vitamina D tem sido associada a distúrbios na paratireóide, que se trata de uma glândula, constituída por quatro nódulos, localizada na tireóide. A principal função desta glândula está relacionada à produção do paratormônio (PTH), envolvido no controle do "turnover" ósseo, ou seja, na

manutenção dos níveis de cálcio sérico, processo que ocorre devido sua ação nos osteoclastos, células que reabsorvem e solubilizam o cálcio, favorecendo a manutenção do equilíbrio sérico (PROSPERO et. al., 2008). Assim, o PTH é secretado de forma inversamente proporcional à calcemia (ARIOLI, CORRÊA, 1999).

Uma vez que a deficiência de vitamina D está envolvida na etiologia da hipocalcemia, pacientes com hipovitaminose D estão mais propensos a desenvolver hiperparatireoidismo secundário, que leva a uma mineralização óssea inadequada, a qual pode acarretar em raquitismo ou osteomalácia (BELLAN, PIRISI, SAINAGHI, 2015).

2.5.8 VITAMINA D E DOENÇAS AUTOIMUNES

A vitamina D trata-se de um importante modulador do sistema imune (PETERS, MARTINI, 2014). Tal propriedade se deve ao fato do VDR ser expresso por várias células do sistema imune inato, tais como macrófagos e células dendríticas, bem como do sistema imune adaptativo, como linfócitos T, linfócitos B e células *natural killer*. Ainda, esses tipos celulares apresentam a enzima 1- α -hidroxilase, sendo capazes de converter 25(OH)D₃ em 1,25(OH)₂D₃ (DOMICILIANO, CASTRO, 2017).

As principais doenças autoimunes associadas à hipovitaminose D incluem: *diabetes mellitus* insulino dependente (DMID), esclerose múltipla (EM), artrite reumatoide (AR), lúpus eritematoso sistêmico (LES) e doença inflamatória intestinal (DII) (PETERS, MARTINI, 2014).

2.6 DOSAGENS DE VITAMINA D

Os principais métodos para a dosagem de 25(OH)D₃ sérica podem ser divididos em duas categorias:

1. Métodos cromatográficos, como cromatografia líquida-espectrometria de massa ((LC / MS) e cromatografia líquida - espectrometria de massa em tandem (LC-MS / MS). Esta última é considerada padrão-ouro para a mensuração de vitamina D, visto que dosa diretamente 25(OH)D₃, apresentando menor interferência;

2. Métodos competitivos que utilizam proteínas ligadoras da vitamina D (VDBP) ou anticorpos anti-25(OH)D₃, tais como ensaio eletroluminescentes, quimioluminescentes ou enzimáticos, bem como radioimunoensaio. Trata-se de métodos mais acessíveis, sendo os mais disponibilizados em laboratórios (FERREIRA et al., 2018).

2.7 VALORES DE REFERENCIA DA VITAMINA D

Recentemente, a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) alterou os valores de referência para a Vitamina D, levando em consideração a idade e características clínicas individuais dos pacientes. O valor sérico considerado normal (>30 ng/mL) baixou para >20 ng/mL, para indivíduos saudáveis e com idade até 60 anos. Ainda, foi determinado que grupos de risco deveriam apresentar níveis séricos entre 20 a 30 ng/mL (FERREIRA, et. al., 2018).

O posicionamento do Departamento de Metabolismo Ósseo e Mineral da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), após a alteração, está descrito na TABELA 2.

TABELA 2. NÍVEIS DE REFERENCIA PARA VITAMINA D RECENTEMENTE ADOTADOS PELA SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA.

(continua)

	Níveis séricos de 25-(OH)D ₃	Riscos
Desejável	> 20 ng/ML	
Recomendável para grupos de Risco*	30-60 ng/mL	
Baixo	10-20 ng/mL	perda de massa óssea, desenvolvimento de osteoporose e de fraturas.
Muito baixo	< 10 ng/mL	Evolução para osteomalácia e raquitismo
Elevado	> 100 ng/mL	Hipercalcemia e intoxicação

* são considerados grupos de risco: idosos, gestantes, pacientes com osteomalácia, raquitismos, osteoporose, hiperparatireoidismo secundário, doenças inflamatórias, doenças autoimunes e renal crônica e pré-bariátricos.

Fonte: Adaptado de SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA, 2017.

.3 METODOLOGIA

3.1 POPULAÇÃO AVALIADA E COLETA DE DADOS

Foi realizado um estudo retrospectivo através de revisão de laudos já emitidos a pacientes que efetuaram exames clínicos laboratoriais no Laboratório de Análises Clínicas – LABORCENTER. A grande maioria dos pacientes são provenientes de consultórios médicos particulares, sendo uma pequena parcela composta de pacientes oriundos de consultas no Sistema Único de Saúde do Município de Mangueirinha-Paraná.

A busca de dados foi realizada por meio do Banco de Dados do Sistema de cadastro de pacientes- CONCENT, em um período de 19 meses (janeiro de 2017 a julho de 2018).

A coleta dos dados foi realizada pela aluna Marioni Fátima Rombaldi, do curso de Especialização em Análises Clínicas, pertencente ao Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Paraná (UFPR). Uma vez coletados, os dados foram registrados em uma planilha eletrônica elaborada para o registro dos mesmos.

As variáveis coletadas incluíram: faixa etária, sexo, níveis séricos de vitamina D, níveis séricos de marcadores de patologias/condições associadas à deficiência de vitamina D tais como: fator reumatóide, CPK (creatino fosfo quinase), transaminases (TGO/TGP), creatinina, TSH (hormônio tireoestimulante), glicose e ferritina.

Critérios de inclusão e de exclusão não foram aplicados. Todos os pacientes autorizaram a utilização de seus dados para a execução deste trabalho.

3.2 DOSAGEM DE VITAMINA D

A quantificação de vitamina D 25-OH foi realizada através do método laboratorial do imunoensaio quimioluminescente competitivo (CLIA) direto, que determina a quantidade de 25(OH)D total no soro ou plasma. Os valores de

referência aplicados foram àqueles determinados recentemente pela Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, (SBEM), tendo sido apresentados na TABELA 2.

3.3 DOSAGEM DOS MARCADORES SÉRICOS

Os marcadores de patologias/condições associadas à deficiência de vitamina D investigados nesse trabalho, os métodos utilizados para sua mensuração, bem como os valores de referência considerados, estão apresentados na TABELA 3.

TABELA 3. NÍVEIS SÉRICOS DE MARCADORES SÉRICOS DE PATOLOGIAS ASSOCIADAS À DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D.

Marcadores	Metodologia	Valor de referencia
TSH	Quimiluminescência Automatizada	Hipertireoidismo: < que 0,550 μ IU/mL Hipotireoidismo: > que 4,780 μ IU/mL
GLICOSE	Enzimático Automatizado	De 70,0 a 99,0 mg/dL
FATOR REUMATÓIDE	Turbidimetria	Até 20,0 UI/mL
TGO	Enzimático Automatizado	De 11,0 - 39,0 U/L
TGP	Enzimático Automatizado	De 11,0 - 45,0 U/L
CPK	Enzimático Automatizado	Mulheres: 26 a 155 U/L Homens: 26 a 189 U/L
CREATININA	Picrato Alcalina	De 0,4 a 1,3 mg/dL
FERRITINA	Turbidimetria	Mulheres: 15 a 120 ng/mL Homens. : 20 a 300 ng/mL

FONTE: Laboratório Laborcenter. Sistema Laboratorial Concent – 2019

3.4 DETERMINAÇÃO DO NÚMERO AMOSTRAL

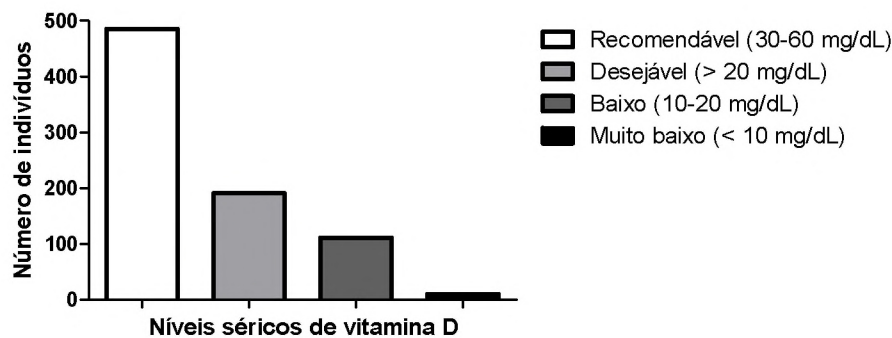
O cálculo do número amostral foi realizado utilizando-se a calculadora de tamanho de amostra online SurveyMonkey, a qual determinou um n de 376

indivíduos. O cálculo levou em consideração o número de habitantes do município de Mangueirinha-PR, a margem de erro de 5% e um nível de confiança de 95%.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados referentes à determinação dos níveis séricos de vitamina D na população estudada foram representados na FIGURA 3.

FIGURA 3. Níveis séricos de vitamina D em pacientes do laboratório de análises clínicas LABORCENTER.



FONTE: Laboratório Laborcenter 2017-2018.

Neste estudo, avaliou-se um total de 799 pacientes. Destes, 551 do sexo feminino e 248 do sexo masculino. Em relação aos níveis séricos de vitamina D avaliados na amostra, 676 pacientes apresentaram níveis normais (classificados como recomendável e desejável) deste analito, enquanto 121 (15%) apresentaram deficiência de tal vitamina. Entre os indivíduos com hipovitaminose, cerca de 92 e de 8% apresentaram, respectivamente, níveis séricos baixos e muito baixos do analito (FIGURA 3). Ainda, foi verificada a ocorrência de apenas 0,25% (2 casos) de hipervitaminose associada à intoxicação (níveis acima de 100 mg/dL) (dados não mostrados).

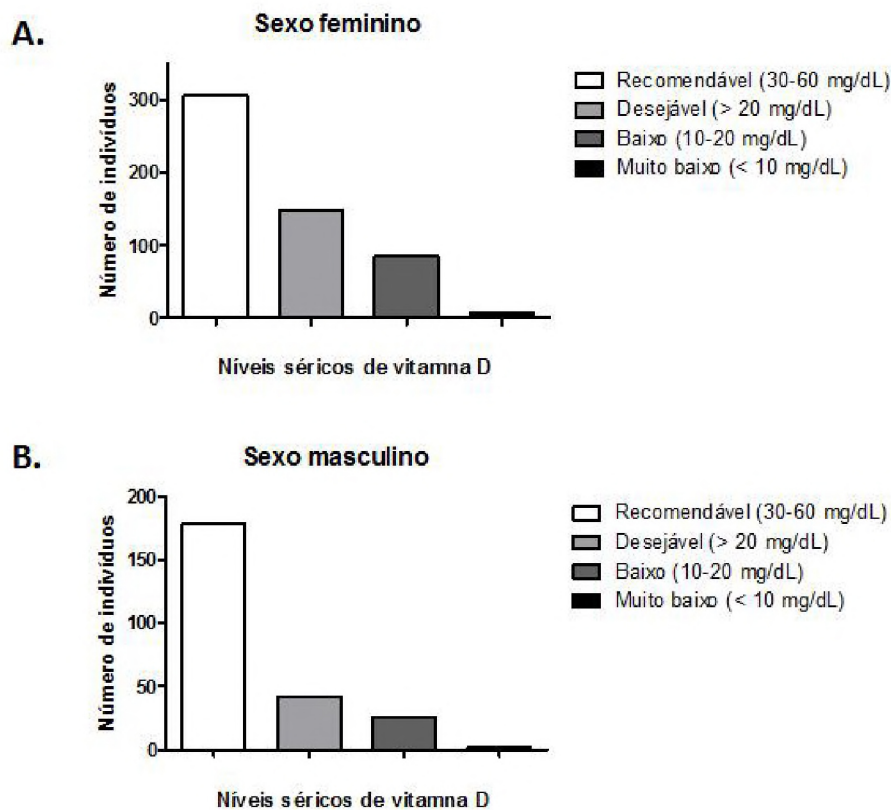
Como mencionado anteriormente, um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento de deficiência de vitamina D refere-se a pouca exposição à luz UVB, o que por sua vez, está diretamente associado à localização geográfica dos habitantes de uma determinada região (latitude), bem como a estação do ano (PREMAOR, FURNALETTO, 2006).

Devido o fato de o Brasil ser um país de grandes dimensões, apresentando regiões em latitudes equatoriais e temperadas, e, portanto, uma grande variação na incidência solar e nos índices de hipovitaminose D, onde indivíduos que habitam as

regiões norte e nordeste do Brasil normalmente apresentam concentrações séricas de vitamina D 25-OH mais altas, em comparação a indivíduos que habitam as regiões sudeste e sul do país, que apresentam concentrações séricas mais baixas deste analito (BACCARO, 2017). Apesar de Mangueirinha (PR) tratar-se de um município que se localiza na região sul do Brasil, os dados analisados revelaram que tal município apresentou um índice de hipovitaminose D relativamente baixo (15%), quando comparado a dados obtidos por Ronchi e colaboradores (2012), em um estudo realizado com pacientes que se dirigiram a um consultório de endocrinologia localizado em Curitiba-PR e que apresentaram um índice de hipovitaminose de 70%. Entretanto, os dados obtidos neste trabalho corroboram os achados de Machado (2015), que avaliaram os níveis séricos de vitamina D na população brasileira, observando um índice de hipovitaminose D de 18%.

O período gestacional é caracterizado por diversas transformações endócrinas, somáticas e psicológicas no organismo feminino, acarretando em mudanças fisiológicas e/ou patológicas tais como a deficiência de vitamina D, condição a qual acomete em torno de 20- 40% das mulheres grávidas, o que faz com que gestantes sejam consideradas um grupo de alto risco em relação à deficiência deste micronutriente (MARIANI NETO, 2017; GOULART, GOULART, 2017; URRUTIA-PEREIRA, SOLÉ, 2015). Outro grupo de risco para o desenvolvimento de hipovitaminose D trata-se de mulheres na pós-menopausa (MACIEL, REIS, 2017). Nesse período, devido à redução dos níveis de estrógeno, ocorre bloqueio da síntese de PTH e da ativação da enzima 1-hidroxilase, reduzindo a produção de vitamina D e a absorção intestinal de cálcio (PAIVA et. al., 2003; GALLAGHER, RIGGS, 1980). A queda estrogênica acarreta ainda, em maior reabsorção que formação óssea, levando à redução da massa óssea e elevando o risco do desenvolvimento de osteoporose e de fraturas (MACIEL, REIS, 2017). As informações supracitadas, bem como vários estudos descritos na literatura, sugerem uma maior probabilidade de indivíduos de o sexo feminino desenvolver hipovitaminose D, em comparação à população masculina. Assim, achou-se pertinente avaliar a influência do sexo na hipovitaminose D verificada na amostra pesquisada, estando os resultados obtidos representados na FIGURA 4.

FIGURA 4. Níveis séricos de vitamina D em pacientes do laboratório de análises clínicas LABORCENTER, conforme o sexo.



FONTE: Laboratório Laborcenter 2017/ 2018.

Pode-se observar que cerca de 17% das mulheres apresentaram hipovitaminose D (concentrações séricas de vitamina D abaixo de 20 mg/dL), destas, 91 e 9% apresentaram níveis de vitamina D considerados baixo e muito baixo, respectivamente (FIGURA 4A). Em relação aos homens, em torno de 11% apresentaram hipovitaminose D, observando-se o mesmo perfil de classificação verificado na população feminina. Cerca de 93% dos homens apresentaram níveis séricos de vitamina D entre 10 e 20 mg/dL, sendo classificados como baixo. Já 7% destes, apresentaram níveis séricos de vitamina D abaixo de 10 mg/mL, sendo classificados como muito baixos (FIGURA 4B). Logo, neste estudo, não foi evidenciada diferença na incidência de hipovitaminose D nas populações feminina e masculina, sugerindo que o sexo neste caso, não foi fator determinante na incidência de deficiência de vitamina D na população avaliada. Os dados obtidos corroboram o estudo de Ronchi et. al (2012), que, como citado anteriormente, foi realizado com pacientes de um consultório particular de endocrinologia localizado no

município de Curitiba, PR, não tendo sido observada diferença entre a incidência de hipovitaminose D em homens e mulheres.

Como mencionado anteriormente, casos de hipervitaminose D relatados foram observados e ocorreram apenas na população feminina, representando 0,4% das mulheres avaliadas (dados não mostrados).

Além de gestantes e mulheres na pós-menopausa, outra população de risco que deve ser frequentemente rastreada quanto aos níveis séricos de vitamina D, trata-se de idosos (ALVES et. al., 2013). Dessa forma, verificou-se a influência da idade na ocorrência de hipovitaminose D na população estudada. Os resultados obtidos estão representados nos QUADROS 1 e 2.

QUADRO 1- Níveis séricos de vitamina D em pacientes do sexo feminino do laboratório de análises clínicas LABORCENTER, conforme o sexo e faixa etária.

(continua)

Níveis de vitamina D	Faixa etária						
	Sexo feminino (número de indivíduos)						
	0-11 anos	12-20 anos	21-30 anos	31-59 anos	60-80 anos	> 80 anos	Total
Recomendável (30-60 mg/dL)	26	23	56	146	53	3	307
Desejável (> 20 mg/dL)	2	17	36	70	20	4	149
Baixo (10-20 mg/dL)	2	2	10	49	16	6	85
Muito Baixo (< 10 mg/dL)	0	0	0	0	5	3	8
Intoxicação (> 100 mg/dL)	0	0	2	0	0	0	2
Total	30	42	104	265	94	16	551

FONTE: Laboratório Laborcenter 2017/2018

Na população feminina, de maneira geral, observou-se a existência de casos de hipovitaminose D em todas as faixas etárias avaliadas. Verificou-se um aumento

crescente da deficiência de vitamina D, com o aumento da idade, onde as faixas etárias de 12 a 20 anos, de 21 a 30 anos, de 31 a 59 anos, de 60 a 80 anos e superior a 80 anos apresentaram índices de hipovitaminose de 4,8; 9,6; 18,5; 22,3 e de 56,0%, respectivamente. Comparando-se os índices de hipovitaminose com a faixa de 12 a 20 anos, os casos dessa deficiência dobraram na faixa de 21 a 30 anos, quadruplicaram na faixa de 31 a 59 anos, quintuplicaram na faixa de 60 a 80 anos; e aumentaram em torno de 12 vezes na faixa etária superior a 80 anos. Por fim, a faixa etária de 0 a 11 anos apresentou índice de hipovitaminose de 6,6% (QUADRO 1).

QUADRO 2- Níveis séricos de vitamina D em pacientes do sexo masculino do laboratório de análises clínicas LABORCENTER, conforme o sexo e faixa etária.

(continua)

Níveis de vitamina D	Faixa etária						
	Sexo masculino (número de indivíduos)						
	0-11 anos	12-20 anos	21-30 anos	31-59 anos	60-80 anos	> 80 anos	Total
Recomendável (30-60 mg/dL)	12	12	14	98	40	2	178
Desejável (> 20 mg/dL)	6	8	4	12	12	0	42
Baixo (10-20 mg/dL)	2	2	0	8	14	0	26
Muito Baixo (< 10 mg/dL)	0	0	0	2	0	0	2
Intoxicação (> 100 mg/dL)	0	0	0	0	0	0	0
Total	20	22	18	120	66	2	248

FONTE: Laboratório Laborcenter 2017/2018

Um perfil diferente foi observado na população masculina, onde as faixas etárias de 0 a 11 anos, de 12 a 20 anos, e de 31 a 59 anos, apresentaram índices de

hipovitaminose D de 10; 9,1 e de 8,4%, respectivamente. Já a faixa etária de 60 a 80 anos apresentou índices de hipovitaminose D de 21,2. As faixas etárias de 21-30 anos, bem como acima de 80 anos não apresentaram casos de deficiência de vitamina D, na população avaliada (QUADRO 2).

Logo, observa-se maior incidência de casos de hipovitaminose D em indivíduos adultos e em idosos na população feminina. Já em homens, a maior incidência ocorre em indivíduos idosos. Os dados corroboram a literatura, visto que, como mencionado anteriormente, populações que apresentam grande risco de desenvolverem hipovitaminose D incluem gestantes, idosos e mulheres na pós-menopausa, justificando assim, a alta incidência de hipovitaminose D exclusivamente em indivíduos idosos na população masculina; bem como em adultos jovens, indivíduos de meia idade e idosos, na população feminina. Sugere-se ainda que a incidência de hipovitaminose D em adolescentes do sexo feminino pode ser decorrente de um quadro gestacional. Por fim, a hipovitaminose observada, independentemente da idade, também pode estar associada ao desenvolvimento de comorbidades relacionadas à deficiência de vitamina D.

Outro dado relevante observado refere-se ao fato de meninos na faixa etária de 0 a 11 anos terem apresentado maior predisposição ao desenvolvimento de hipovitaminose D, quando comparados a meninas da mesma idade (Quadros 1 e 2). De acordo com Alves, Cargnin, de Paula e colaboradores (2016), além da existência de determinadas doenças crônicas, os principais fatores de risco para o desenvolvimento de hipovitaminose D em crianças incluem: desnutrição, exposição solar insuficiente, ingestão de vitamina D abaixo dos níveis necessários, obesidade e síndrome de má absorção intestinal. Uma vez que a única alteração nos parâmetros laboratoriais avaliados apresentada pelos dois meninos refere-se a elevação dos níveis de glicose (dados não mostrados), sugere-se que a deficiência de vitamina D verificada esteja associada a um possível quadro de *diabetes mellitus* apresentado pelos dois meninos e/ou alguns dos fatores supracitados.

Ainda, cabe ressaltar que no sexo masculino, a faixa etária de 31-59 anos foi a única que apresentou indivíduos com níveis muito baixos de vitamina D, tendo sido relatados 2 pacientes nesta situação. No que se referem às mulheres, os maiores índices de indivíduos que apresentaram níveis muito baixos deste analito ocorreram nas faixas etárias de 60-80 anos e superior a 80 anos, observando-se a ocorrência

de 5 e de 3 casos, respectivamente. Nas demais faixas etárias não foram identificados indivíduos que apresentassem níveis muito baixos de vitamina D (Quadros 1 e 2). Apesar de na população feminina os casos mais graves de deficiência de vitamina D terem ocorrido exclusivamente em mulheres idosas, sugere-se que o fator idade não seja o único responsável pela gravidade desta condição.

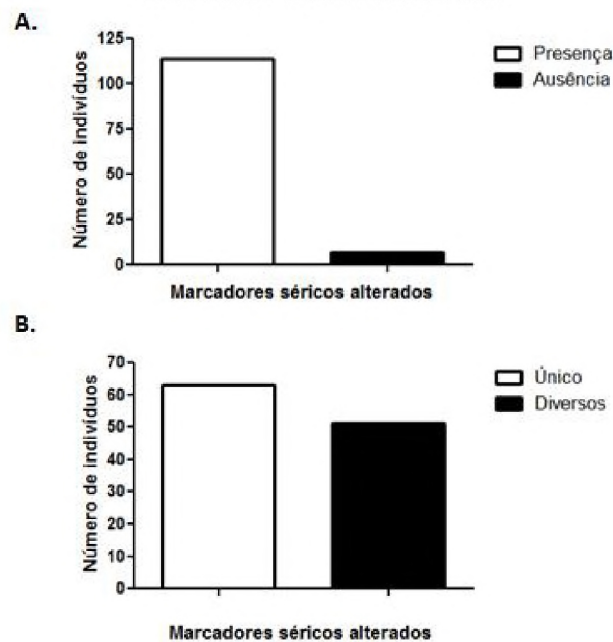
Já na população masculina, a idade parece não exercer influência na gravidade da hipovitaminose D, visto que casos graves, nesta população, foram observados apenas em adultos de meia idade. Assim, sugere-se que, tanto na população feminina, quanto na masculina, outros fatores que podem estar contribuindo para a gravidade da hipovitaminose D referem-se à ingestão dietética inadequada de vitamina D, pouca exposição solar, desenvolvimento de síndromes de má absorção, ingestão de medicamentos que podem influenciar na síntese de vitamina D, dentre outras (FERREIRA et. al., 2018).

Ainda, verificou-se que as raras condições de hipervitaminose D ocorreram em indivíduos do sexo feminino presentes na faixa de 21-30 anos de idade (QUADROS 1 e 2).

Visando caracterizar da melhor forma possível o perfil de pacientes com deficiência de vitamina D do laboratório LABORCENTER, investigou-se ainda, a possível existência de comorbidades associadas a tal hipovitaminose. Como mencionado anteriormente, as principais comorbidades relacionadas à hipovitaminose D incluem: distúrbios na paratireóide (hipo e hiperparatireoidismo), patologia osteometabólica (osteoporose, osteopenia, condrocalcirose, osteogênese imperfeita), patologia reumático-inflamatória (artrite reumatóide, lúpus, doença de behçet), patologia osteoarticular (artralgias, mialgias, fraturas ósseas), patologia tireóidea benigna (bócio, tireoidite, hipotireoidismo, hipertireoidismo), patologias endócrinas (diabetes, hipogonadismo, obesidade, neoplasias endócrinas, atraso de crescimento), patologias renais (insuficiência renal crônica, transplante renal, síndrome nefrótica), patologia gastrointestinal/desnutrição (anorexia nervosa, síndromes de má absorção intestinal, cirrose hepática), neoplasias não endócrinas, doenças autoimunes (ALVES et. al., 2013). Desta forma, acessaram-se os laudos dos pacientes, a fim de pesquisar-se a existência de alterações em marcadores

séricos específicos destes distúrbios e doenças, podendo-se sugerir a incidência das mesmas.

FIGURA 5. Alterações em marcadores séricos em pacientes com deficiência em vitamina D do laboratório de análises clínicas LABORCENTER. **(A)** Determinação do número de pacientes com hipovitaminose D que apresentam alterações em marcadores séricos relacionados a comorbidades associadas a essa deficiência. **(B)** Determinação do número de pacientes com hipovitaminose D que apresentam uma ou diversas alterações em marcadores séricos relacionados a comorbidades associadas a essa deficiência.



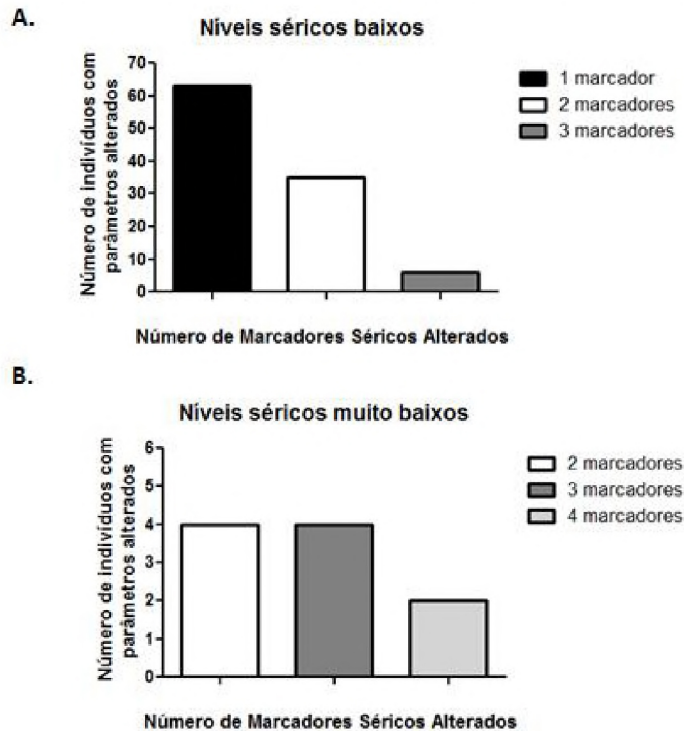
FONTE: Laboratório Laborcenter 2017/2018.

A FIGURA 5A mostra que, dos 121 pacientes com hipovitaminose D identificados, aproximadamente 114 (94%) apresentam alterações em pelo menos um dos marcadores séricos: fator reumatóide, CPK (creatino fosfo quinase), transaminases (TGO/TGP), creatinina, TSH (hormônio tireoestimulante), glicose e ferritina, indicando a possível existência de comorbidades relacionadas à deficiência de vitamina D. Já a FIGURA 5B mostra que, dos 114 pacientes que possivelmente apresentam comorbidades, 63 (55%) exibem alterações em apenas um dos parâmetros séricos avaliados, sugerindo que são acometidos por um único tipo de comorbidade. Os outros 45% dos indivíduos com hipovitaminose D avaliados (número de 51) mostraram alterações em mais de um parâmetro pesquisados, o que indica que estes provavelmente apresentam diversas comorbidades.

Ainda, verificou-se se o número de parâmetros séricos alterados, apresentados por um indivíduo estaria relacionado ao seu grau de deficiência de

vitamina D (níveis séricos baixos ou muito baixos). Os resultados obtidos representados na FIGURA 6.

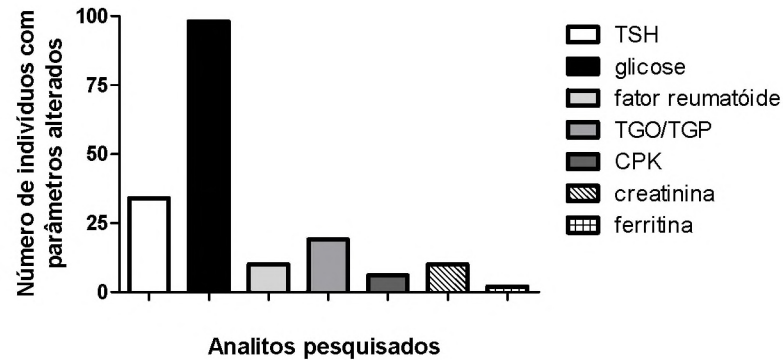
FIGURA 6. Relação do número de marcadores séricos alterados à gravidade da hipovitaminose D, em pacientes do laboratório de análises clínicas LABORCENTER.



FONTE: Laboratório Laborcenter 2017/2018.

A análise da FIGURA 6 permite observar que, na amostra avaliada, a maioria (61%) dos indivíduos que apresentam níveis séricos de vitamina D considerados baixos, apresentam alteração em um único parâmetro sérico avaliado, sugerindo que manifestam apenas um tipo de comorbidade associada à hipovitaminose. Ainda, sugere-se que indivíduos que apresentam níveis séricos muito baixos de vitamina D, tem a tendência de manifestar duas ou mais comorbidades relacionadas à deficiência deste micronutriente, visto que nestes indivíduos, foram observadas diversas alterações nos parâmetros séricos analisados. Os resultados obtidos mostram que a gravidade da hipovitaminose D é maior, quanto maior o número de alterações nos parâmetros séricos avaliados, podendo sugerir que a gravidade desta condição está vinculada ao desenvolvimento de um maior número de comorbidades associadas.

FIGURA 7. Marcadores séricos relacionados à comorbidades vinculadas a hipovitaminose D em pacientes com deficiência em vitamina D do laboratório de análises clínicas LABORCENTER.

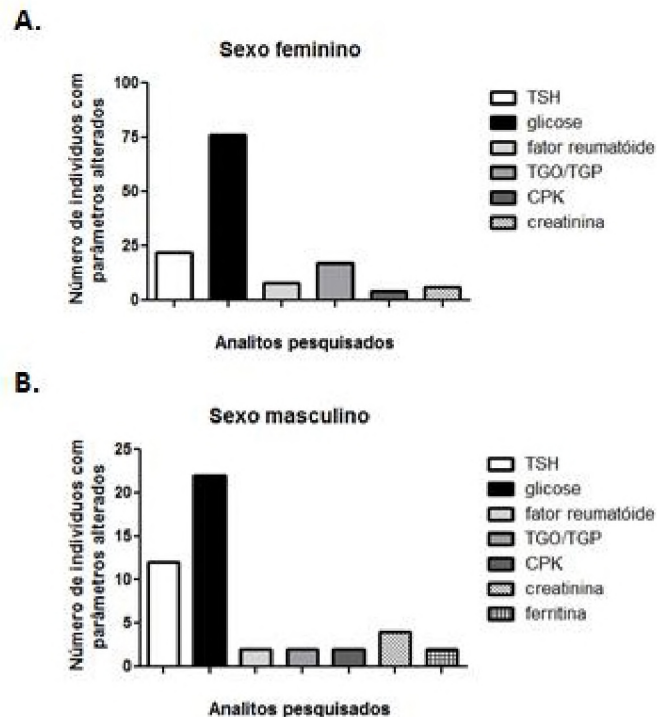


FONTE: Laboratório Laborcenter 2017/2018.

A FIGURA 7, indica que os marcadores séricos mais alterados foram: glicose (54,7%), TSH (19%) e transaminases (10,6%), sugerindo maior incidência das seguintes comorbidades: *diabetes mellitus*, distúrbios da tireóide e doenças hepáticas, respectivamente. A artrite (Fator Reumatóide - 5,6%), os distúrbios cardiovasculares (CPK - 3,4%), os renais (Creatinina - 5,6%) e a anemia (Ferritina- 1,1%), ocorreram em menor frequência (FIGURA 7).

FIGURA 8. Parâmetros bioquímicos relacionados à comorbidades vinculadas a hipovitaminose D em pacientes com deficiência em vitamina D do laboratório de análises clínicas LABORCENTER, conforme o sexo.

(continua)



FONTE: Laboratório Laborcenter 2017/2018.

Avaliou-se também a influência do sexo no tipo de comorbidade desenvolvida. Em relação ao sexo feminino, os parâmetros séricos mais alterados foram glicose (57,10%), TSH (16,60%) e transaminases (12,80%), sugerindo que as comorbidades mais incidentes foram *diabetes mellitus*, distúrbios da tireóide e distúrbios hepáticos. O fator reumatóide (6,00%), a creatinina (4,50%) bem como a CPK (3,00%), foram os marcadores séricos alterados em menor proporção, sugerindo que a artrite, as doenças renais e os distúrbios cardiovasculares foram comorbidades que ocorreram em menor frequência, e corroborando os dados anteriormente mostrados (FIGURA 8A). Na população masculina, os dados obtidos sugerem que também houve predominância de *diabetes mellitus* (associada aos níveis de glicose - 47,80%), seguidas de distúrbios da tireóide (associada aos níveis de TSH - 26,10%) e renais (associadas aos níveis de creatinina - 8,70%). Os dados sugerem que artrite, distúrbios hepáticos, doenças cardiovasculares e anemia, representadas pelos níveis de fator reumatóide, transaminases, CPK e ferritina, respectivamente, foram as comorbidades menos frequentes (FIGURA 8B).

Logo, propõe-se que, na amostra avaliada, a hipovitaminose D decorrente ou associada ao desenvolvimento de *diabetes mellitus*, distúrbios da tireóide, artrite,

doenças cardíacas e renais, não parece sofrer influência sexual. Já homens com hipovitaminose D, são mais propensos a apresentarem distúrbios renais e anemia, enquanto mulheres com deficiência em tal vitamina exibem com maior frequência, doenças hepáticas.

A associação entre deficiência de vitamina D e o aumento do risco de desenvolver anemia, tem sido relatada (SIM et. al., 2010). Estudos mostram que existe uma correlação indireta entre anemia e hipovitaminose D, onde a anemia parece estar associada a outras condições, tais como insuficiência renal crônica, corroborando de certa forma, os dados obtidos nesse estudo (SANTIAGO et. al., 2012).

Os resultados referentes à análise da influência da idade na ocorrência de alterações de marcadores séricos relacionados a comorbidades associadas à hipovitaminose D na população estudada, estão representados nos QUADROS 3 e 4.

QUADRO 3- Marcadores séricos relacionados à comorbidades vinculadas a hipovitaminose D em pacientes do sexo feminino com deficiência em vitamina D do laboratório de análises clínicas LABORCENTER, conforme faixa etária. (continua)

Marcadores séricos	Faixa etária					
	Sexo feminino (número de indivíduos)					
	0-11 Anos	12-20 anos	21-30 Anos	31-59 anos	60-80 anos	> 80 Anos
TSH	0	0	6	8	6	2
Glicose	0	2	6	40	22	6
Fator reumatóide	0	0	0	4	4	0
TGO/TGP	0	0	2	9	4	2
CPK	0	2	0	2	0	0
Creatinina	0	0	2	1	3	0
Ferritina	0	0	0	0	0	0
Total de indivíduos com parâmetros alterados	0	2	10	48	22	6
Número de	2	0	0	1	0	2

indivíduos sem parâmetros alterados						
--	--	--	--	--	--	--

FONTE: Laboratório Laborcenter 2017/2018.

Na população feminina, com exceção da faixa etária de 0-11 anos, verificou-se alterações em diversos marcadores séricos avaliados, sugerindo portanto, a ocorrência de comorbidades, em todas as faixas avaliadas. Nas faixas etárias de 12-20 anos, 21-30 anos e de 60-80 anos todos os indivíduos avaliados apresentaram um ou mais parâmetros alterados, levando a um índice de comorbidade de 100%. Já indivíduos das faixas etárias de 31-59 anos e superior a 80 anos, apresentaram índice de comorbidade alto (98%) e moderado (25%), respectivamente. Ainda, sugere-se que a comorbidade prevalente no sexo feminino, foi *diabetes mellitus* (vinculada a alterações nos níveis de glicose). Também se observou uma elevada ocorrência de distúrbios da tireóide (vinculada a alterações nos níveis de TSH) na população avaliada (QUADRO 3), corroborando os dados apresentados na FIGURA 8A. Por fim, as faixas etárias de 31-59 anos e superior a 80 anos, além de terem apresentado elevados níveis de glicose (81,6 e 75%, respectivamente) exibiram moderados níveis de TSH (16,3 e 25,0%, respectivamente) e de transaminases (18,4 e 25,0%, respectivamente), sugerindo portanto, que doenças hepáticas também tratam-se de comorbidades bastante relevantes nessas faixas etárias (QUADRO 3).

QUADRO 4- Marcadores séricos relacionados à comorbidades vinculadas a hipovitaminose D em pacientes do sexo masculino com deficiência em vitamina D do laboratório de análises clínicas LABORCENTER, conforme faixa etária.

(continua)

Marcadores séricos	Faixa etária					
	Sexo masculino (número de indivíduos)					
	0-11 Anos	12-20 anos	21-30 anos	31-59 anos	60-80 anos	> 80 anos
TSH	0	2	0	6	4	0
Glicose	2	2	0	8	10	0
Fator reumatóide	0	0	0	0	2	0

TGO/TGP	0	0	0	2	0	0
CPK	0	0	0	0	2	0
Creatinina	0	0	0	4	0	0
Ferritina	0	0	0	2	0	0
Número de indivíduos com parâmetros alterados	2	2	0	10	12	0
Número de indivíduos sem parâmetros alterados	0	0	0	0	2	0

Fonte: Laboratório Laborcenter 2017/2018.

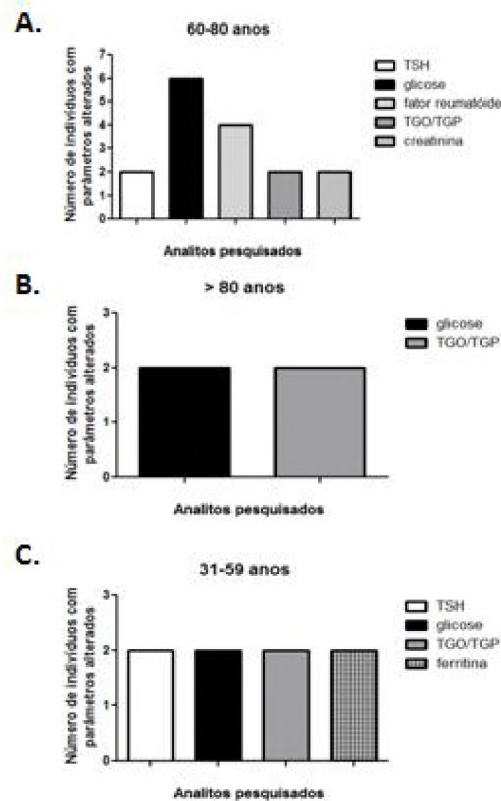
Já no sexo masculino, todos os indivíduos avaliados nas faixas etárias de 0-11 anos, 12-21 anos e 31-59 anos apresentaram ao menos um parâmetro bioquímico alterado, acarretando em um índice de 100% de comorbidades nessas faixas. Os indivíduos presentes nas faixas de 21-30 anos e superior a 80 anos não apresentaram alterações nos parâmetros séricos avaliados, não ocorrendo, portanto, comorbidades nesses grupos. Novamente, as comorbidades mais prevalentes nas faixas etárias avaliadas, foram *diabetes mellitus* (representada pelos níveis de glicose) e distúrbios da tireóide (representada pelos níveis de TSH) (QUADRO 4), corroborando os dados apresentados na FIGURA 8B.

Em relação à população masculina, os dados coletados sugerem que a faixa etária não influencia no tipo de comorbidade a ser desenvolvida ou decorrente da hipovitaminose D.

Levando em consideração apenas os pacientes que apresentaram hipovitaminose D de forma mais grave (níveis séricos muito baixos), identificou-se ainda, os tipos de comorbidades apresentadas pelos mesmos, verificando a existência de possíveis influências relacionadas ao sexo e/ou idade. Os resultados estão expressos na FIGURA 9.

FIGURA 9. Parâmetros bioquímicos relacionados à comorbidades vinculadas a hipovitaminose D em pacientes com níveis séricos muito baixos de vitamina D do laboratório de análises clínicas LABORCENTER. (A) e (B) correspondem a indivíduos do sexo feminino nas faixas etárias de 60-80

anos e superior a 80 anos, respectivamente. (C) corresponde a indivíduos do sexo masculino na faixa etária de 31-59 anos.



FONTE: Laboratório Laborcenter 2017/2018.

Como mencionado anteriormente, níveis séricos muito baixos foram detectados na população feminina em duas faixas etárias, de 60-80 anos e superior a 80 anos. Na faixa etária de 60-80 anos, os marcadores séricos mais alterados foram glicose e fator reumatóide, sugerindo que as comorbidades predominantes foram *diabetes mellitus*, seguida de artrite (FIGURA 9A). Nesse caso, a artrite pode ter sido desenvolvida pela deficiência de vitamina D que, como mencionado anteriormente, atua exacerbando a resposta imunológica Th1 (MARQUES et. al., 2010). Ainda, os resultados corroboram a literatura no que se refere à idade em que ocorre a alta incidência de artrite. Diversos estudos têm revelado que a artrite reumatóide ocorre em cerca de 2,2% da população acima de 55 anos (HORIUCHI et al., 2017). Finalmente, na faixa etária superior a 80 anos, observou-se alteração semelhante nos níveis de glicose e de transaminases, sugerindo a incidência concomitante de *diabetes mellitus* e de doenças hepáticas (FIGURA 9B).

Na população masculina, os dois únicos casos de hipovitaminose D, como mencionado anteriormente, ocorreram na faixa etária de 31-59 anos, estando relacionados a alterações em 4 parâmetros (glicose, TSH, transaminases e ferritina), e sugerindo a coexistência de 4 comorbidades, sendo elas: *diabetes mellitus*, distúrbios da tireóide, doenças hepáticas e anemia (FIGURA 9C).

5 CONCLUSÕES

A execução do presente trabalho permite concluir que:

- A incidência de hipovitaminose D na população de Mangueirinha, no período de tempo avaliado, foi de 15%;
- A maioria dos indivíduos com hipovitaminose D (92%) do município apresentou níveis séricos baixos (entre 10 e 20 mg/dL) desse analito;
- Sugere-se que o sexo não influenciou na incidência de hipovitaminose na população alvo, visto que o índice de deficiência de vitamina D em homens e mulheres foi bem próximo;
- Em relação à faixa etária, a hipovitaminose D foi prevalente em adultos e idosos do sexo feminino. Em relação ao sexo masculino, a deficiência de vitamina D acometeu principalmente idosos;
- Os casos mais graves de hipovitaminose D, na população feminina, foram detectados nas faixas etárias de 60-80 anos e superior a 80 anos. Já na população masculina, tais casos foram detectados apenas na faixa etária de 31-59 anos, ou seja, indivíduos de meia idade. Os dados obtidos sugerem que a idade não é o único fator que determina a gravidade da deficiência de vitamina D.
- A maioria dos indivíduos com hipovitaminose D identificados (94%) apresentou alterações em pelo menos um dos marcadores séricos avaliados, indicando a possível existência de comorbidades relacionadas à deficiência de vitamina D;
- Na maioria dos indivíduos que apresentaram níveis séricos baixos de vitamina D, foi detectada alteração em um único marcador sérico avaliado, sugerindo a presença de apenas uma comorbidade nos mesmos. Já em indivíduos que apresentaram níveis séricos muito baixos desse analito, foram verificados um número de 2 a 3 parâmetros séricos alterados, sugerindo a existência de diversas comorbidades associadas à hipovitaminose D nesta população;
- De acordo com os marcadores séricos alterados, sugere-se que as comorbidades mais prevalentes na população estudada foram *diabetes mellitus*, distúrbios da tireóide e doenças hepáticas;

- Os dados laboratoriais sugerem que a população feminina apresentou maior predisposição ao desenvolvimento de doenças hepáticas, enquanto a população masculina, mostrou maior propensão ao desenvolvimento de distúrbios renais e anemia;
- Os dados obtidos sugerem que, na população masculina, a faixa etária não exerce influência na alteração de marcadores séricos e portanto, no tipo de comorbidade associada à deficiência de vitamina D a ser desenvolvida. Já na população feminina, indivíduos com idade nas faixas etárias de 31-59 anos e superior a 80 anos apresentaram alterações significativas nos níveis de transaminases, sugerindo que são mais predispostos ao desenvolvimento de doenças hepáticas;
- A análise dos marcadores séricos avaliados sugere que as comorbidades mais associadas à hipovitaminose D grave na população feminina, na faixa etária de 60-80 anos, foram *diabetes mellitus* e artrite. Já na faixa etária superior a 80 anos foram *diabetes mellitus* e doenças hepáticas;
- A análise dos marcadores séricos avaliados sugere que as comorbidades associadas à hipovitaminose D grave na população masculina, na faixa etária de 31-59 anos, foram *diabetes mellitus*, doenças hepáticas, distúrbios da tireóide e anemia.

REFERÊNCIAS

- ALBERGARIA, B. H. **Ações da vitamina D no metabolismo ósseo e no risco de fratura.** In: **A importância da vitamina D na saúde da mulher.** São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Cap. 3, p. 19-27. 2017.
- ALVES, M. et al. Vitamina D-importância da avaliação laboratorial. **Rev. Port. Endocrinol. Diabetes Metab.** v.8(1), p. 32-39, 2013. Disponível em: <https://ac.els-cdn.com/S1646343913000084/1s2.0S1646343913000084main.pdf?_tid=e0a6d68b33874f62ac486f8499d82f52&acdna=1550054266_16d7d260bf19e96704f9ebf1d5eb9f1c> Acesso em Fevereiro de 2019.
- ARIOLI, E. L.; CORRÊA, P. H. S. Hipocalcemia. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.** v. 43(6), p. 467-471, 1999. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/262598940_Hipocalcemia> Acesso em Março de 2019.
- ATLAS DA SAÚDE. **Insuficiência da Vitamina D agrava doenças crônicas.** Artigo evidência científica. Atlas da Saúde p.1-2, 2015. Disponível em: <<https://www.atlasdasaude.pt/insuficiencia-vitamina-d-doencas-cronicas>> Acesso em Dezembro de 2018.
- AZEVEDO, L. A. **Papel dos níveis séricos de vitamina D e das variantes genéticas envolvidas na sua rota metabólica na hepatite C crônica.** 2017. 88p. Tese (Doutorado). Programa de Pós-Graduação Ciências em Gastrenterologia e Hepatologia. Faculdade de Medicina. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2017
- BANDEIRA, F. et al. Deficiência de vitamina D: uma perspectiva global. **Arq. Brás. Endocrinol. Metab.** 50(4) p.640-646,2006. Disponível em:<<http://www.scielo.br/dx.doi.org/10.1590/S000427302006000400009>>Acesso em Julho 2018.
- BARRAL, D., BARROS A.C., ARAUJO R.P.C. Vitamina D: Uma Abordagem Molecular. **Pesq. Bras. Odontoped. Clín. Integr.** V. 7(3), p. 309-315, 2007. Disponível em: <<http://www.cookie.com.br/site/wp-content/uploads/2014/11/vitamina-D.pdf>> Acesso em Janeiro de 2019.
- BELLAN, M.; PIRISI, M.; SAINAGHI, P.P. Osteoporose na artrite reumatoide: papel do sistema vitamina D/hormônio paratireóide. **Rev. Bras. Reumatol.** v.55(3). p 256-263. 2015. Disponível em:<<http://www.scielo.br/pdf/rbr/v55n3/0482-5004-rbr-55-03-0256.pdf>> Acesso em Janeiro de 2019

BOREL, P. et al. Vitamin D Bioavailability: State of the Art. **Crit. Ver. in Food Sci. and Nutr.** v. 55, p. 1193-1205, 2015. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/262977228_Vitamin_D_Bioavailability_State_of_the_Art> Acesso em Março de 2019.

BRITO, B. B. O. et al. Vitamina D: Relação com a imunidade e prevalência de doenças. Vitamin D: Relationship with immunity and prevalence of. **J. Med. Heal. Prom.** v. 2(2), p. 598-608, 2017. Disponível em: <<http://jmhp.fiponline.edu.br/pdf/cliente=137c54c1aee767b54e1b67283ef65a88b6.pdf>> Acesso em Março de 2019.

CASTRO, L.C.G. O sistema endócrino Vitamina D. **Arq. Brás. Endocrinol. Metab.** v.55(8), p.566-575, 2011. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abem/v55n8/10.pdf>> Acesso em Dezembro 2018.

DEMAY, M. B. The good and the bad of vitamin D inactivation. **J. Clin. Invest.** p. 1-3, 2018. Disponível em: <<https://www.jci.org/articles/view/122046>> Acesso em Março de 2019.

DOMICIANO, D.; CASTRO, C. H. **Vitamina D em doenças reumatológicas. In: A importância da vitamina D na saúde da mulher.** São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Cap. 7, p.57-66. 2017.

DUTRA, J. D. M. **Relação entre níveis séricos de vitamina D e doença hepática gordurosa não alcoólica.** 2017. 93p. Dissertação (Mestrado). Programa de Pós—Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto. Faculdade de Medicina. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, 2017.

FERREIRA, C. E. S. et al. **Posicionamento Oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e metabologia.** Intervalos de Referência da Vitamina D – 25(OH)D. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. p. 3-7. 2018. Disponível em: <http://bibliotecasbpc.org.br/arcs/pdf/PosicionamentoOficial_SBPCML_SBEM_2018.pdf> Acesso em Abril de 2018.

FILHO, A. J. I; MELAMED, M. L. Vitamina D e doença renal. O que nós sabemos e o que nós não sabemos. **J. Bras. Nefrol.** 35(4) p.323-331, 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/jbn/v35n4/pt_v35n4a12.pdf>. Acesso em Novembro de 2018.

FONSECA, F. A. H. **Papel da vitamina D sobre o sistema cardiovascular. In: A importância da vitamina D na saúde da mulher.** São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; Cap. 5, p.38-43, 2017.

GALLAGHER, J. C.; RIGGS, B. L.; DELUCA, H. F. Effect of Estrogen on Calcium Absorption and Serum Vitamin D Metabolites in Postmenopausal Osteoporosis. **J. Clin. Endocrinol. Metabol.** v. 51(6), p. 1359-1364, 1980.

GOULART, P. A. M.; GOULART, R. F. Gestação e deficiência de vitamina d: artigo de revisão na literatura. Pregnancy and vitamin d deficiency: Literature review article. **Arq. Catarin. Med.** v. 46(1), p. 173-180, 2017. Disponível em: <<http://www.acm.org.br/acm/seer/index.php/arquivos/article/view/262/149>> Acesso em Fevereiro de 2019.

HORIUCHI, A. C. et al. Artrite reumatoide do idoso e do jovem. Rheumatoid arthritis in elderly and Young patients. **Rev. Brás Reumatol.** v. 57(5), p. 491-494, 2017. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbr/v57n5/pt_0482-5004-rbr-57-050491.pdf> Acesso em Fevereiro de 2019.

JORGE, A. J. L. et al. Deficiência da Vitamina D e Doenças Cardiovasculares. Vitamin D Deficiency and Cardiovascular Diseases. **Int. J. Cardiovasc. Sci.** v. 21(4), p. 422-432, 2018. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ijcs/v31n4/pt_2359-4802-ijcs-20180025.pdf> Acesso em Março de 2019.

JUNIOR, F. C. M.; et al. Deficiência de Vitamina D: um Novo Fator de Risco Cardiovascular? Vitamin D Deficiency: a New Cardiovascular Risk Factor? **Rev. Bras. Cardiol.** v. 27(5), p. 356-365, 2014. Disponível em: <<http://www.onlineijcs.org/english/sumario/27/pdf/v27n5a10.pdf>> Acesso em Março de 2019.

LIECHTENSTEIN, A. et al. Vitamina D: ações extra ósseas e uso racional. Artigo de revisão. **Rev. Assoc. Med. Bras.** v. 59, n.5, p.495-506, 2013 Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=s010442302013000500015&script=sci_abstract&lng=pt> Acesso em Novembro de 2018.

MACIEL, D. G.; REIS, M. J. A. Frequência de hipovitaminose D em mulheres adultas. **Health Sci. Inst.** v. 35(4), p. 257-60, 2017. Disponível em: <https://www.unip.br/presencial/comunicacao/publicacoes/ics/edicoes/2017/04_04-ut-dez/V35_n4_2017_p257a260.pdf> Acesso em Fevereiro de 2019.

MACHADO, A. T. **Levantamento retrospectivo dos resultados referentes às dosagens de vitamina D realizadas no Brasil, no ano de 2015.** 2016. 18p. Artigo (Especialização). Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas. Faculdade de Farmácia. Universidade Federal do Paraná. Curitiba, 2016.

MACHADO, M. R. C.; JUNIOR, S. C. G.; MARINHEIRO, L. P. F. Vitamina D e diabetes mellitus, suas epidemias e o envelhecimento. O que há de novo? **Reprod.**

Clim. v. 29(2), p. 54-59, 2014. Disponível em: <<https://core.ac.uk/download/pdf/81170136.pdf>> Acesso em Março de 2019.

MANSOURNIA, N. et al. The association between sérum 25OHD levels and hypothyroid Hashimoto's thyroiditis. **J. Endocrinol. Invest.** v. 37, p. 473-476, 2014. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/260876108_The_association_between_serum_25OHD_levels_and_hypothyroid_Hashimoto's_thyroiditis> Acesso em Fevereiro de 2019.

MARQUES, C. D. L. et al. A importância dos níveis de Vitamina D nas doenças autoimunes. **Ver. Bras. Reumatol.** v 60(1), p. 67-80, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?Script=sci_arttext&pid=S048250042010000100007> Acesso em Novembro de 2018

MAEDA, S. S. et.al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.** vol.58 (5), p.411-433, 2014. Disponível em: <http://pncq.org.br/uploads/2014/qualinews/02_ABEM585_miolo.pdf> Acesso em Abril de 2018.

MOREIRA, R. O; DUARTE, M. P. C.; FARIAS M. L. F. Distúrbios do eixo cálcio-PTH-vitamina D nas doenças hepáticas crônicas. **Arq. Brás. Endocrinol. Metab.** v.48(4), p.1-10, 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S000427302004000400004> Acesso em Dezembro de 2018.

MORIZAKI, T. M. Y. **Conceitos atuais de vitamina D e cálcio.** 2012. 18 p. Monografia, Curso de especialização em Endocrinologia Pediátrica – Departamento de Pediatria, Setor Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. Curitiba, 2012.

PAIVA-COSTA, L. et al. Prevalência de Osteoporose em Mulheres na Pós-menopausa e Associação com Fatores Clínicos e Reprodutivos. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.** v. 25, nº 7, p. 507-512, 2003. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v25n7/a07v25n7.pdf>> Acesso em Fevereiro de 2019.

PAULA, L. C. P. et al. **Hipovitaminose em pediatria: recomendações para o diagnóstico, tratamento e prevenção.** Sociedade Brasileira de Pediatria. v. 1, p. 1-11, 2016. Disponível em: <http://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2016/12/EndocrinoHipovitaminose-D.pdf> Acesso em Fevereiro de 2019.

PETERS, B. S. E.; MARTINI, L. A. **Funções Plenamente Reconhecidas de Nutrientes. Vitamina D.** Força-tarefa Alimentos Fortificados e Suplementos, Comitê de Nutrição ILSI Brasil. 2. Ed. revisada, p. 3-18, São Paulo: Maio de 2014.

PREMAOR, M. O.; FURLANETTO, T. W. Hipovitaminose D em Adultos: Entendendo Melhor a Apresentação de Uma Velha Doença. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.** v. 50(1), p.25-37, 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abem/v50n1/28721.pdf>> Acesso em Fevereiro de 2019

PROSPERO, J. D.; et al. Paratireoides: Estrutura, funções e patologia. Parathyroidglands: Structure, functions and pathology. **Acta Ortop. Bras.** v. 17(2), p. 53-57, 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/aob/v17n2/11.pdf>> Acesso em Março de 2019.

PINHEIRO, T. M. M. **A Importância Clínica da Vitamina D.** 2015. 73 p. Tese de mestrado. – Faculdade de Ciências da Saúde. Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2015.

RAFAELLI, R. A.; et al. Influência da vitamina D nas doenças endócrino metabólicas. Influence of vitamin D in endocrinometabolic diseases. **Semina: Ciên. Biol. Saúde.** v. 36(1), p. 333-348, 2015. Disponível em: <<http://www.uel.br/revistas/uel/index.php/seminabio/article/viewFile/19130/16934>> Acesso em Março de 2019.

RONCHI, F. C.; SONAGLI, M.; RONCHI, M. G. C. Prevalência de Hipovitaminose D em população de consultório médico. **Rev. Med. Res.** v.14, n.3, p. 173-180, 2012. Disponível em: <<http://crmp.r.org.br/publicacoes/cientificas/index.php/revista-do-medico-residente/article/viewFile/264/252>> Acesso em Dezembro de 2018.

SANTIAGO, T. et al. Hipovitaminose D em Doentes Internados num Serviço de Medicina Interna. **Acta Med. Port.** v. 25 (2), p. 68-78, 2012. Disponível em: <<https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/viewFile/19/29>> Acesso em Fevereiro de 2019.

SILVA, B. C. C.; et al. Prevalência de Deficiência e Insuficiência de Vitamina D e sua Correlação com PTH, Marcadores de Remodelação Óssea e Densidade Mineral Óssea, em Pacientes Ambulatoriais. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.** v. 52(3), p. 482-488, 2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abem/v52n3/a08v52n3.pdf>> Acesso em Março de 2019

SIM, J. J. et al. Vitamin D deficiency and anemia: a cross-sectional study. **Ann. Hemato.** v. 89, 447-452, 2010.

SOARES, D.V.; VAISMAN, M. Imunopatogenia da tireoidite de Hashimoto. **Rev. bras. alerg. imunopatol.** V.24(4), p.155-164, 2001. Disponível em: <http://www.asbai.org.br/revistas/Vol244/imuno.htm>. Acesso em fevereiro de 2019.

STEINER, M. L.; POMPEI, L. M.; FERNANDES, C. E. **Fontes e metabolismo de vitamina D. In: A importância da vitamina D na saúde da mulher.** São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; Cap. 1, p.1-9, 2017.

SCHUCH, N.J.; GARCIA, V.C.; MARTINI, L.A. Vitamina D e doenças endócrino metabólicas. Vitamin D and endocrinediseases. **Arq. Brás. Endocrinol. Metab.**v. 53(5), p. 1-11, 2009. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S000427302009000500015> Acesso em Janeiro de 2019.

UNAL, A. D. et al. Vitamin D deficiency is related to thyroid antibodies in autoimmune thyroiditis. **Centr. Eur. J. Immunol.** v. 39(4), p. 493-497, 2014. Disponível em: <<https://pdfs.semanticscholar.org/b54d/3004b4b591880944cd8681a80ce41e9a5ef7.pdf>> Acesso em Fevereiro de 2019.

URRUTIA-PEREIRA, M.; SOLÉ, D. Deficiência de vitamina D na gravidez e o seu impacto sobre o feto, o recém-nascido e na infância. **Rev. Paul Pediatr.** v. 33(1), p. 104-113, 2015. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rpp/v33n1/pt_0103-0582-rpp-33-01-00104.pdf> Acesso em Fevereiro de 2019.

VILELA, L. R. R.; FERNANDES, D. C. Vitamina D e Selênio na Tireoidite de Hashimoto: espectadores ou jogadores? Vitamin D and Selenium in Hashimoto's Thyroiditis: bystanders or players? **Demetra.**v. 13(1), p. 241-262, 2018. Disponível em: <file:///C:/Users/Usuario/Downloads/30496-114114-1-PB%20(1).pdf> Acesso em Fevereiro de 2019.

WAKASUGI, M. et al. Vitamin D3 stimulates the production of prostacyclin by vascular smooth muscle cells. **August.** v. 42(2), p. 127-136, 1991. Disponível em: <[http://doi.org/10.1016/0090-6980\(91\)90072-N](http://doi.org/10.1016/0090-6980(91)90072-N)> Acesso em março 2019.