

Vitamina D, Cálcio e Fósforo

Bárbara Hatzlhofer Lourenço • Marly Augusto Cardoso

INTRODUÇÃO

Vitamina D, cálcio e fósforo são micronutrientes essenciais aos seres humanos, com evidências satisfatoriamente consolidadas quanto à sua atuação sinérgica em prol da saúde óssea. A manutenção de concentrações sanguíneas normais de cálcio e fosfato depende diretamente da atuação da vitamina D, com consequente impacto para o processo de mineralização dos ossos. Nesse sentido, experimentos envolvendo casos de raquitismo, condição clínica cujos registros iniciais datam de meados do século 17, foram importantes para a descoberta da vitamina D e de sua interação com ambos os minerais. No início do século 20 e motivado pelo recém-estabelecido conceito de vitaminas, Sir Edward Mallanby observou no Reino Unido que a oferta de óleo de fígado de bacalhau a cães raquíticos mantidos em ambientes fechados promovia a recuperação do quadro. Em adição às vitaminas A, B e C, já identificadas à época, trabalhos adicionais conduzidos pelo Professor Elmer McCollum na Universidade Johns Hopkins, nos EUA, fomentaram o potencial para um novo fator alimentar essencial à saúde, visto que as propriedades do óleo de fígado de bacalhau para a cura do raquitismo, mas não para a prevenção de xerofthalmia, foram mantidas após a destruição do conteúdo de vitamina A nesse alimento. Paralelamente, uma interessante dicotomia em abordagens propostas para o problema emergiu na Europa, ao passo que outras investigações apontaram que a exposição de crianças com raquitismo à luz solar ou à radiação ultravioleta artificial também resultava em cura.

Pesquisas adicionais ainda seriam necessárias nas décadas seguintes para isolar e identificar a estrutura química da vitamina D, prover entendimento quanto à síntese endógena a partir do precursor 7-deidrocolesterol na presença de luz solar e discernir a conexão com o balanço de cálcio e fósforo. Em adição à saúde óssea, estabeleceu-se firmemente que esses três micronutrientes atuam sobre processos de contração muscular, condução de impulsos nervosos e funcionamento celular geral em todo o organismo. Mais recentemente, as funções desses micronutrientes, sobretudo da vitamina D, junto à resposta imune, à diferenciação celular e a outros efeitos potenciais associados a condições crônicas como câncer, doenças respiratórias e eventos cardiovasculares, têm sido crescentemente discutidas na literatura científica, atestando a importância singular desses componentes ao longo de diferentes fases do ciclo vital.^{1,2}

CARACTERÍSTICAS GERAIS E METABOLISMO

Vitamina D

Refere-se a um grupo de compostos esteroides lipossolúveis com duas principais formas moleculares, conhecidas como vitamina D₂ ou ergocalciferol, derivada majoritariamente de fontes vegetais, e vitamina D₃ ou colecalciferol, encontrada em alguns alimentos de origem animal e principalmente sintetizada na pele humana a partir da radiação ultravioleta B (UVB) sobre o precursor 7-deidroco-

lesterol (Figura 11.1). As diferenças estruturais entre as formas D_2 e D_3 não afetam seu metabolismo ou aproveitamento no corpo humano, podendo ser consideradas equivalentes.

Em virtude da produção a partir de biossíntese na pele, a vitamina D é comumente reconhecida não apenas como uma vitamina, mas também como um pró-hormônio. Nesse processo, fótons UVB (em comprimento de onda de 290 a 320 nanômetros) penetram a epiderme exposta à luz solar e são absorvidos pelo 7-deidrocolesterol presente na membrana plasmática, o qual se transforma em pré-vitamina D_3 em conformação cis-cis, com isomerização induzida pelo calor para vitamina D_3 . Após o direcionamento ao fluido extracelular e subsequentemente a vasos capilares, seu transporte é viabilizado por meio da ligação à proteína carreadora de vitamina D (DBP, do inglês *vitamin D-binding protein*). O pico máximo de produção diária de vitamina D a partir dessa cadeia de reações fotolíticas na pele acontece, em geral, depois de cerca de 30 min de exposição à radiação UVB. É importante assinalar que fatores que afetam a disponibilidade de fótons UVB para penetração na pele humana têm grande influência sobre

a biossíntese de vitamina D. Diferentes localidades geográficas recebem distintas quantidades de fótons UVB a conforme a inclinação do ângulo zênite e o conseqüente comprimento da camada de ozônio a ser percorrida pela radiação solar até a superfície terrestre, o que é representado de forma sumária pela variação de latitudes a partir do Equador. Assim, a luz solar em estações mais frias do ano, bem como ao amanhecer e ao entardecer a cada dia, notadamente em latitudes a partir de 35° , consiste em um estímulo limitado à produção de vitamina D na pele. A melanina, por sua vez, absorve fótons UVB de forma bastante eficiente, reduzindo a produção de vitamina D conforme a pigmentação da pele aumenta. Filtros solares com fatores de proteção equivalentes e acima de 8 absorvem mais de 95% dos fótons UVB e têm, portanto, impacto análogo para a redução da síntese da vitamina. Fatores ambientais (p. ex., poluição atmosférica), culturais e de estilo de vida, incluindo padrões de vestimenta, além do envelhecimento, também podem comprometer esse processo.

A partir da dieta, ambas as formas D_2 ou D_3 são absorvidas no intestino delgado com outras gorduras, com emulsificação por ácidos

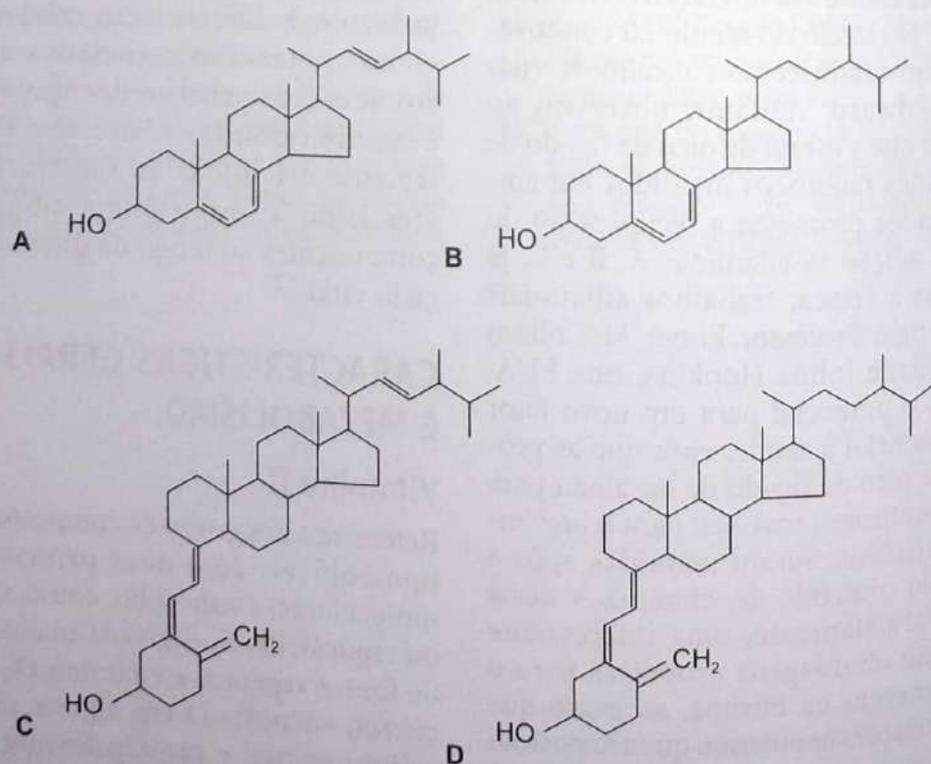


Figura 11.1 Estrutura química do ergosterol (A), do 7-deidrocolesterol (B), do ergocalciferol ou vitamina D_2 (C) e do colecalciferol ou vitamina D_3 (D).

biliares e hidrólise pela lipase pancreática para incorporação em micelas que difundem aos enterócitos, compondo quilomícrons. Em conjunto a triacilgliceróis, colesterol, lipoproteínas e outros lipídios, a vitamina D contida nos quilomícrons atinge a circulação sistêmica a partir do sistema linfático. Tecidos adiposo e muscular esquelético que expressam a enzima lipase lipoproteica podem captar uma fração da vitamina D por meio da lipólise dos quilomícrons.

Independentemente de sua origem, seja pela biossíntese na pele, seja pela ingestão alimentar, a vitamina D passa por processos enzimáticos para ativar a sua forma hormonal. Primeiro, é metabolizada no fígado a 25-hidroxivitamina D (25(OH)D ou calcidiol) por meio da enzima CYP2R1. Ligada à DBP, a 25(OH)D transfere-se aos rins pela circulação sanguínea para uma segunda reação de hidroxilação, catalisada pela enzima 1-alfa-hidroxilase (ou CYP27B1), que resulta na forma biologicamente ativa 1,25-dihidroxivitamina D (1,25(OH)₂D ou calcitriol). Essa última conversão é regulada pelo paratormônio (PTH), de acordo com a homeostase de cálcio, principalmente. As ações da 1,25(OH)₂D são mediadas por seu receptor nuclear (VDR, do inglês *vitamin D receptor*), presente na maioria das células humanas. Com o acoplamento da 1,25(OH)₂D, o VDR sofre uma mudança de conformação, com heterodimerização ao receptor retinoide X e ligação à sequência específica de DNA, influenciando conseqüentemente o processo de transcrição gênica e levando aos efeitos metabólicos da vitamina D.

A inativação de 25(OH)D e 1,25(OH)₂D depende da enzima 24-hidroxilase (ou CYP24A1), que é regulada justamente pela interação da 1,25(OH)₂D com o VDR, além do PTH. Os metabólitos derivados são eliminados pela bile com posterior excreção fecal. A eliminação urinária de vitamina D é mínima (Figura 11.2).

Cálcio

Cátion que corresponde ao quinto elemento mais comum na composição do corpo humano (após oxigênio, carbono, hidrogênio e nitrogênio), perfaz aproximadamente 2% do

peso corporal. Quase a totalidade do cálcio (99%) localiza-se no sistema ósseo sob a forma de cristais de hidroxiapatita [Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂], com a fração remanescente distribuída entre músculos e outros tecidos moles (< 1%), além do fluido extracelular (0,1%). Dessa maneira, pode-se assumir que ossos e dentes constituem um reservatório muito importante do mineral, a ser acionado conforme necessidades metabólicas em conjunto com a regulação dos processos de absorção e excreção.

O cálcio é absorvido pelo organismo no intestino delgado por transporte ativo ou difusão passiva, dependendo dos níveis de ingestão do nutriente. Sob condições de baixa ou moderada ingestão, a forma ativa e saturável de absorção promove a entrada transcelular de cálcio notadamente no duodeno, em processo estimulado pela 1,25(OH)D e apoiado pela ação de calbindinas na passagem intracelular do mineral e de canais de membrana dependentes de ATP para sua extrusão ao fluido extracelular. Com níveis mais elevados de ingestão, passa a operar o componente passivo e não saturável de absorção, por simples difusão paracelular por meio de canais formados por proteínas conhecidas como paracelinas. Tal fluxo é definido de acordo com o gradiente eletroquímico entre lúmen e camada serosa, com maior permeabilidade nas porções de duodeno, jejuno e íleo.

A quantidade líquida absorvida de cálcio se dá pela diferença entre o total ingerido e o total excretado nas fezes. No lúmen intestinal, o conteúdo total do mineral resulta do cálcio proveniente da alimentação em adição àquele secretado em fluidos digestivos, por meio de saliva, suco gástrico, suco pancreático e bile. Assim, na ausência de cálcio na alimentação, a quantidade líquida absorvida de cálcio é negativa, visto que o total excretado nas fezes tem origem endógena, isto é, a partir de secreções digestivas não reabsorvidas. Com o incremento das quantidades ingeridas, a quantidade líquida absorvida de cálcio aumenta – estima-se cerca de 70% de absorção em níveis de ingestão muito baixos, mas proporções mais modestas de aproveitamento, entre apenas 30 e 40% de absorção,

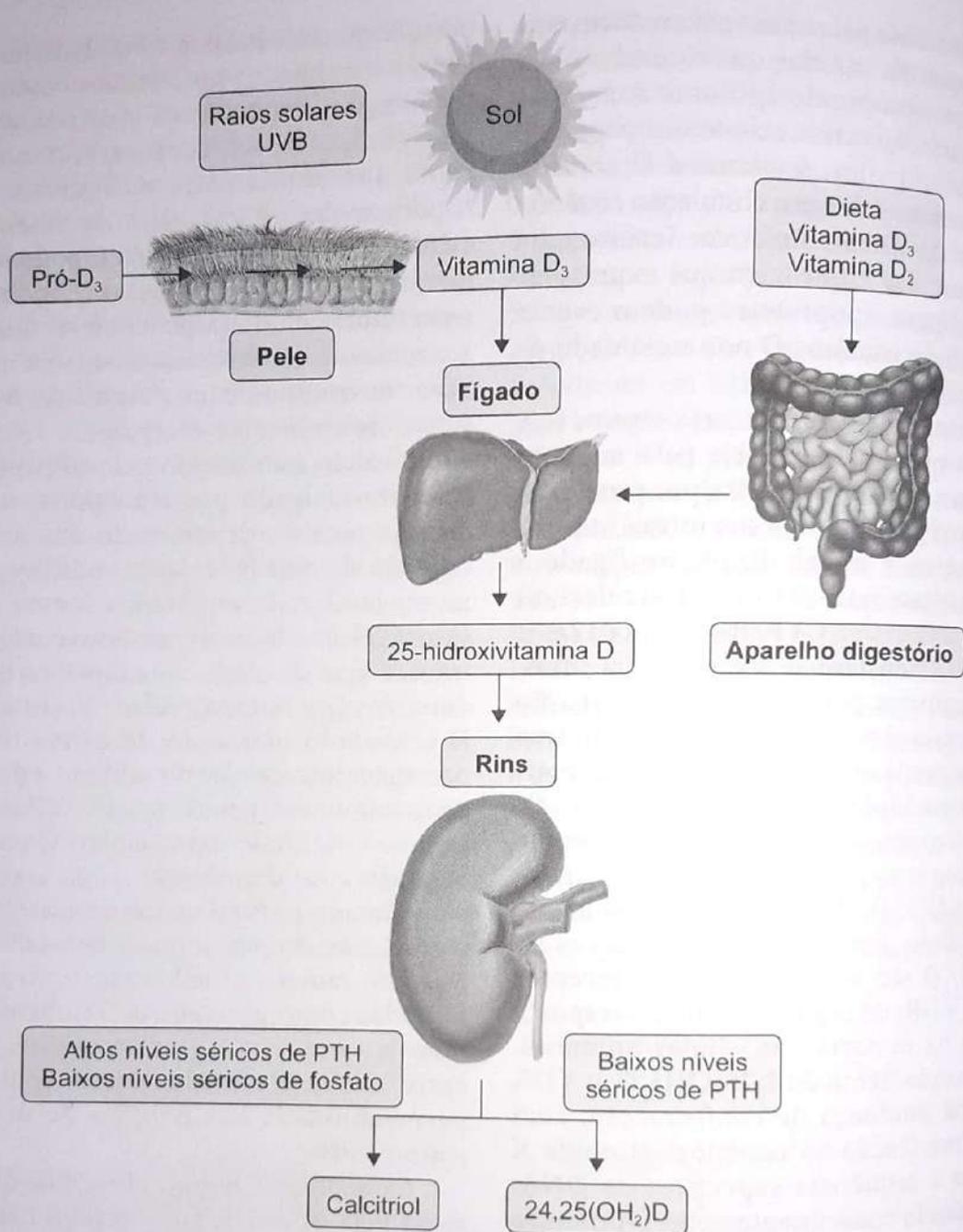


Figura 11.2 Principais vias metabólicas da vitamina D. Em seres humanos, há duas fontes de vitamina D: produção pela pele de pré-vitamina D₃ sob ação de raios UVB e ingestão alimentar de vitamina D₂ e/ou D₃. A vitamina D passa por hidroxilação no fígado para 25(OH)D (calcidiol) e no rim para 1,25(OH)₂D (calcitriol), forma ativa da vitamina com ações no intestino delgado, nos ossos e nos rins. A síntese de calcitriol é regulada por PTH e calcitonina, conforme concentrações séricas de cálcio.

com cerca de 1.000 mg de cálcio ingeridos por dia. Tal flexibilidade de aproveitamento na absorção evidencia uma característica marcante de regulação em prol do balanço de cálcio no organismo, com relevância prática ao se considerar as grandes variações notadas no padrão de ingestão desse nutriente entre diferentes populações ao redor do mundo.³

Além das fezes, as perdas urinárias de cálcio representam uma via de excreção bastante relevante. O cálcio urinário compreende a parcela da carga filtrada pelos rins e não reabsorvida por transporte passivo ou ativo nos túbulos proximais, alça de Henle, túbulos distais e ducto coletor. Aproximadamente 98% de todo cálcio filtrado é reabsorvido, com destaque para o processo passivo que ocorre

nos túbulos proximais, responsáveis por mais de dois terços de tal montante, compondo resposta altamente sensível a mudanças nas concentrações de cálcio no filtrado glomerular. No entanto, de forma análoga às perdas fecais, mesmo sob ingestão reduzida do mineral não é possível eliminar totalmente o cálcio na urina. Devem ser consideradas, ainda, perdas de cálcio pela pele, o cabelo e as unhas, apesar de não estarem relacionadas com as quantidades ingeridas do nutriente.

Na homeostase do cálcio no organismo humano, um papel central é ocupado pela quantidade de cálcio ionizado no fluido extracelular, a ser mantida dentro de um intervalo fisiológico estreito correspondente a uma concentração sérica total de cálcio entre 8,5 e 10,5 mg/dℓ. Reduções em tais níveis são percebidas por receptores específicos na paratireoide, levando à secreção de PTH. O PTH estimula a atividade da enzima 1-alfa-hidroxilase na conversão de 25(OH)D circulante para 1,25(OH)₂D e também ativa o processo de reabsorção óssea, para disponibilizar cálcio ao fluido extracelular. A forma ativa da vitamina D, por sua vez, tem atuação igualmente hipercalcêmica por efeitos endócrinos exercidos sobre o intestino, otimizando o transporte transcelular de cálcio; os ossos, reforçando a reabsorção óssea; e os rins, diminuindo perdas urinárias de cálcio ao elevar a reabsorção do mineral por processos ativos especialmente na alça ascendente de Henle e no túbulo renal distal. Com a normalização das concentrações séricas de cálcio, o estímulo à paratireoide é suspenso em um mecanismo de retroalimentação. A secreção de PTH também é suprimida com o aumento das concentrações de 1,25(OH)₂D. Contudo, no caso de elevação dos níveis de cálcio, células parafoliculares da tireoide são responsáveis por secretar calcitonina, que exibe função hipocalcêmica principalmente por meio da inibição do processo de reabsorção óssea.

Fósforo

O fósforo apresenta-se mais comumente em combinação com oxigênio, sob a forma de fosfato (PO₄³⁻), compreendendo um constituinte celular essencial. No corpo humano, 85% do fósforo encontra-se alocado junto ao

sistema ósseo e os 15% restantes distribuem-se entre tecidos moles. Destaca-se que uma proporção bastante diminuta do mineral (< 0,1%) mantém-se em sua forma inorgânica, principalmente no sangue e no fluido extracelular. Essa pequena fração é importante para o intercâmbio de fósforo entre compartimentos no organismo, disponibilizando-o para suas principais funções fisiológicas. Os totais provenientes da absorção a partir de fontes alimentares e da reabsorção óssea incorporam-se primariamente ao fosfato inorgânico circulante. Essa parcela, em contrapartida, também é responsável por ceder o mineral para processos estruturais de formação de cristais de hidroxiapatita, de fosfolipídios nas membranas celulares, de nucleotídeos e ácidos nucleicos, para reações no metabolismo energético, e para a filtração renal.

Formas orgânicas e inorgânicas de fósforo provêm da alimentação. No intestino, as formas orgânicas são hidrolisadas por fosfatases, de modo que a absorção do mineral se dá predominantemente a partir de fosfato inorgânico. Uma vez que as quantidades ingeridas de fósforo não parecem impactar seu aproveitamento para absorção, não há mecanismos documentados sobre o aprimoramento de sua captação sob baixos níveis de ingestão. De maneira semelhante ao cálcio, a absorção pode ocorrer por meio de transporte ativo e saturável, mas a maior proporção advém de difusão passiva segundo o gradiente de concentração entre lúmen e camada serosa.

A principal via de excreção de fósforo é a urinária, além de pequenas perdas que ocorrem pela pele e pela mucosa intestinal. Na filtração glomerular, o fosfato é reabsorvido nos túbulos proximais de acordo com um limite máximo tubular, inversamente relacionado com os níveis de PTH. Quando a carga filtrada apresenta concentrações de fosfato inferiores a esse limite, a reabsorção é favorecida; do contrário, em concentrações superiores ao limite, eleva-se o fósforo eliminado na urina.

O balanço de fósforo é, portanto, regulado de maneira menos rígida e conta com desdobramentos fisiológicos de impacto mais modesto, quando comparado ao cálcio. Na

detecção de menores concentrações de fosfato inorgânico que o intervalo normal entre 2,5 e 4,5 mg/dℓ, a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ favorece o processo ativo de absorção intestinal do mineral. Níveis elevados de fosfato inorgânico levam à supressão da ativação renal da vitamina D e à secreção de PTH, que impacta em maior excreção urinária do mineral.

Funções

A vitamina D tem por ação clássica a manutenção da homeostase de cálcio e fósforo. Para tanto, sua forma ativa $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ influi de maneira endócrina sobre a absorção intestinal de ambos os minerais em processos independentes, por meio de transporte ativo especialmente na porção duodenal em virtude da expressão mais abundante de VDR. Nos rins, a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ promove especialmente a reabsorção de cálcio em túbulos renais distais, para maior retenção do mineral. Em conjunto com o PTH, há ainda o papel de mobilizar cálcio dos ossos por meio da indução e da ativação de osteoclastos, disponibilizando o cátion ao fluido extracelular. Em mecanismo de retroalimentação para que os níveis de cálcio não superem limites máximos da normalidade fisiológica, a vitamina D simultaneamente suprime a expressão de genes e a proliferação celular na paratireoide.

Com isso, concentrações suficientes de cálcio e fósforo são garantidas para o desejável funcionamento do metabolismo osteomineral, assegurando adequada mineralização em fases de crescimento e desenvolvimento, bem como manutenção de boa saúde óssea global em todas as etapas do ciclo vital, com equilíbrio entre estágios dinâmicos de remodelação do tecido. De forma autócrina, a própria vitamina D atua também sobre condrócitos nas placas de crescimento, regulando a diferenciação dessas células, bem como a angiogênese em tais regiões. A deposição de cristais de hidroxapatita formados por cálcio e fósforo na matriz orgânica do esqueleto confere rigidez, integridade, força e elasticidade necessárias à sustentação, locomoção e proteção do corpo humano. Complementarmente, constitui-se reserva importante de minerais essenciais a outras funções fisiológicas e abriga o compartimento da medula

óssea, crucial para o sistema imune e para o desenvolvimento de células hematopoéticas.

Além do papel estrutural em ossos e dentes, cálcio e fósforo em níveis satisfatórios são fundamentais para o desempenho de outras funções no organismo humano. Para o cálcio, destacam-se os processos de vasoconstrição e vasodilatação, transmissão de impulsos nervosos, contração muscular e secreção hormonal, em que o mineral atua como mensageiro intracelular em sua forma ionizada. Ademais, o cátion participa na cascata de coagulação sanguínea por meio da ligação a proteínas dependentes de vitamina K, ativando-as.

Ao fósforo, estão associados diversos papéis estruturais e bioquímicos, como a composição de fosfolípidios, presentes na maioria das membranas celulares, além de nucleotídeos e ácidos nucleicos (DNA e RNA), e a geração, o estoque temporário e a transferência de energia por meio de compostos como ATP e fosfocreatina. O fósforo participa no balanço ácido-base, tamponando excessos ácidos ou alcalinos para manutenção no pH normal, e está implicado na ativação de diversas proteínas, abrangendo enzimas, hormônios e moléculas de sinalização celular, por meio do processo de fosforilação.

Ações extraósseas da vitamina D

Em virtude da distribuição bastante ampla do VDR em membranas nucleares na maioria das células do organismo humano e da presença da enzima CYP27B1 em outras localizações além dos rins, há um crescente interesse em ações consideradas não clássicas da vitamina D. Apesar de ainda não completamente elucidadas, a Tabela 11.1 apresenta algumas das proposições extraósseas mais estudadas até o momento na literatura científica.^{1,2}

Deficiência e toxicidade

Tendo em vista os papéis descritos para esses micronutrientes, as principais implicações derivadas de condições de deficiência envolvem primariamente o metabolismo osteomineral. A deficiência de vitamina D está associada ao quadro de raquitismo na infância, o qual é condicionado por alterações fisiológicas que

Tabela 11.1 Principais ações extraósseas da vitamina D.

Localização	Ações propostas da 1,25(OH) ₂ D
Sistema imunológico	Participação na diferenciação celular; funções autócrinas para regulação de células tipo CD4+, CD8+, linfócitos T e apresentadoras de antígenos; modulação da autoimunidade por meio do equilíbrio entre respostas celulares e humorais. Baixos níveis de vitamina D podem estar associados a maior risco para desenvolvimento de doenças autoimunes
Sistema reprodutor	Participação na regulação da esteroidogênese em ovários e testículos, além de controle da foliculogênese e da espermatogênese, impactando processos de fertilidade
Sistema cardiovascular	Regulação do crescimento de células musculares lisas e da contratilidade do miocárdio; papel sobre inibição da produção de renina; consequentes impactos sobre o controle da pressão arterial e da função cardíaca
Músculos esqueléticos	Regulação do crescimento de miócitos e consequente volume e tônus da massa muscular por meio de ações incluindo modulação do influxo de cálcio em sua forma ionizada
Sistema nervoso central	Estímulo e modulação do crescimento neural e do desenvolvimento cerebral; potenciais ações autócrinas e parácrinas sugeridas para regulação de processos em nível central
Metabolismo glicêmico	Controle de síntese e secreção de insulina por meio de ações sobre células pancreáticas, incluindo modulação do influxo de cálcio
Proliferação celular	Modulação de etapas do ciclo celular, diferenciação, multiplicação e apoptose. Baixos níveis de vitamina D podem estar associados à desregulação de tais processos e a maior risco para desenvolvimento de neoplasias (particularmente de mama, colorretal e de próstata)

Fonte: Castro (2011); DeLuca (2014).^{1,2}

resultam em hiperparatireoidismo, hipocalcemia e hipofosfatemia. Sob tais circunstâncias, observa-se deposição mineral subótima na matriz óssea, levando a diversas malformações potencialmente irreversíveis na estrutura esquelética, a exemplo de pernas arqueadas, deformidades cranianas e torácicas, espessamento e compressão de punhos e tornozelos, e déficit no crescimento linear. De maneira análoga, na idade adulta a principal repercussão da deficiência de vitamina D é a osteomalacia, que leva ao enfraquecimento e ao amolecimento dos ossos, com dor generalizada e deformações especialmente em coluna, tórax, membros e pelve, pela redução de conteúdo mineral na matriz óssea.

Além de estar envolvida em estágios dos quadros de raquitismo e osteomalacia, a condição de hipocalcemia associa-se à fraqueza muscular e à ocorrência de espasmos

neuromusculares ou tetania. Quantidades deficientes de cálcio sérico também comprometem a densidade mineral óssea e podem exacerbar o desenvolvimento de osteoporose. Essa condição é favorecida com o envelhecimento e especialmente após a menopausa, aumentando a fragilidade óssea e o risco para fraturas, notadamente na região de vértebras, quadril e antebraços.

Em relação à hipofosfatemia, por sua vez, além das implicações à estrutura esquelética, são relatados sintomas pouco específicos, como falta de apetite, fraqueza muscular, maior suscetibilidade para infecções, parestesia ou dormência nas extremidades, dificuldade em andar e confusão mental. Quadros graves podem levar à morte, mas tais situações são raramente observadas pela variedade de fontes de fósforo e pelo seu controle homeostático.

Contudo, foram relatados efeitos em decorrência da toxicidade ou do excesso de vitamina D, cálcio e fósforo.³⁻⁵ No caso da vitamina D, deve-se esclarecer que a exposição solar prolongada não acarreta estado de hipervitaminose, visto que a isomerização induzida pelo calor da pré-vitamina D₃ origina vitamina D₃ em conjunto com outros componentes esteroides biologicamente inertes, como o taquistero e o lumisterol, o que regula adequadamente a formação da substância passível de hidroxilações para ativação. Contudo, a ingestão excessiva de vitamina D por meio de suplementos pode ocasionar hipercalcemia e hipercalcúria, além de hiperfosfatemia. Considerando a regulação fina do balanço de cálcio no organismo humano, a hipercalcemia também ocorre com uso de suplementos alimentares contendo o mineral (e não por sua ingestão excessiva a partir de fontes alimentares tradicionais). Como resultado, pode-se observar calcificação de tecidos moles, com danos renais e cardiovasculares subsequentes.⁴ Níveis graves de toxicidade podem se caracterizar em confusão mental, delírio, coma e morte. A calcificação de tecidos moles também é reconhecida como o efeito mais deletério da hiperfosfatemia.

AVALIAÇÃO DO ESTADO NUTRICIONAL

A avaliação do estado nutricional de vitamina D, cálcio e fósforo pode ter caráter relevante na interpretação integrada do consumo alimentar e do desempenho de funções fisiológicas esperadas nas várias etapas do ciclo vital, com vistas ao atendimento de necessidades nutricionais para promoção e manutenção do bom estado de saúde e prevenção de agravos relacionados com a inadequação desses nutrientes.

Para a vitamina D, as concentrações séricas de 25(OH)D, sua principal forma circulante, são reconhecidas como bom marcador de exposição, contabilizando as contribuições tanto da síntese na pele a partir da exposição solar quanto da ingestão da vitamina. Não está claramente estabelecido, todavia, se os níveis de 25(OH)D servem como marcador de efeito, como parte da cadeia

causal, das ações desempenhadas pela vitamina D.⁴ A forma ativa 1,25(OH)₂D não é empregada em geral como biomarcador porque suas concentrações não dependem isoladamente da síntese ou da ingestão de vitamina D, com regulação exercida por outros fatores e meia-vida relativamente curta. Os valores de 25(OH)D são mensurados por meio de métodos baseados em anticorpos específicos ou cromatografia líquida e podem ser expressos em ng/ml ou nmol/l, de modo que 1 ng/ml corresponde a 2,5 nmol/l. O intervalo de normalidade de 25(OH)D, em geral analisado em relação a níveis estáveis de PTH, ainda é objeto de controvérsia na literatura, especialmente com vistas às potenciais ações extraósseas da vitamina D que têm sido exploradas mais recentemente. Em 2004, a Organização Mundial da Saúde (OMS) adotou como limite inferior de tal intervalo concentrações de cerca de 12 ng/ml (ou 30 nmol/l), geralmente associadas à maior probabilidade para ocorrência de raquitismo em crianças e osteomalacia em adultos.³ Em revisão de suas recomendações datada de 2011, o Institute of Medicine dos EUA (IOM)⁴ indicou que concentrações < 20 ng/ml (< 50 nmol/l) geralmente são consideradas inadequadas para a saúde óssea e global entre indivíduos aparentemente saudáveis, e 25(OH)D < 12 ng/ml (< 30 nmol/l) pode levar ao desenvolvimento de raquitismo e osteomalacia. Concentrações suficientes para saúde óssea e global foram sinalizadas pelo IOM quando 25(OH)D ≥ 20 ng/ml (≥ 50 nmol/l), com sugestão de efeitos adversos quando 25(OH)D > 50 ng/ml (> 125 nmol/l). No mesmo ano, a Endocrine Society dos EUA orientou utilização de pontos de corte mais amplos, a saber: deficiência < 20 ng/ml (< 50 nmol/l); insuficiência 21 a 29 ng/ml (51 a 74 nmol/l); e suficiência 30 a 100 ng/ml (75 a 250 nmol/l).⁶

É interessante destacar que algumas revisões sistemáticas foram conduzidas nos últimos anos para sumarizar o estado de vitamina D. Dados compilados de quase 170 mil participantes de todos os grupos étnicos, oriundos de 195 estudos predominantemente de países da América do Norte, da Europa e da Ásia-Pacífico, indicaram va-

lores médios de 25(OH)D < 20 ng/ml em 37% dos inquéritos. Em populações materno-infantis, mais especificamente, uma metanálise verificou concentrações médias de 25(OH)D < 20 ng/ml para 54% das gestantes e 75% dos recém-nascidos, mas tais estimativas foram avaliadas como ainda mal caracterizadas para as regiões da África, do Sudeste Asiático e do Mediterrâneo Oriental, e nenhum estudo proveniente da América Latina foi incluído nas análises em questão.^{7,8} Indica-se maior risco para deficiência de vitamina D também entre indivíduos com cor de pele mais pigmentada e aqueles com obesidade. Apesar da escassez de informações, tem-se que a deficiência de vitamina D consiste em um problema de saúde largamente distribuído entre populações ao redor do mundo atualmente, com potenciais implicações metabólicas difusas, necessitando de abordagens que não se restrinjam apenas a fatores alimentares e nutricionais.

No tocante ao cálcio e ao fósforo, ao passo que as quantidades circulantes são úteis para a regulação do balanço para desempenho desejável das funções fisiológicas, a avaliação do estado nutricional de ambos os minerais não é adequadamente retratada por suas concentrações séricas, mantidas por mecanismos de controle da homeostase e pouco influenciadas pela ingestão dos nutrientes. Pelo mesmo raciocínio, as quantidades excretadas pela urina não consistem em bons biomarcadores de ingestão. Como principal localização de cálcio e fósforo no organismo humano, a avaliação da estrutura esquelética por densitometria óssea constitui um indicativo da reserva de ambos os minerais. Em virtude das altas demandas fisiológicas, especial atenção ao estado nutricional de cálcio deve ser dedicada durante a fase de crescimento, principalmente nos dois primeiros anos de vida, na puberdade e na adolescência, marcada pelo estirão, bem como durante as fases de gestação e lactação, e, posteriormente, durante a menopausa e o envelhecimento. Não obstante, reduções em tais reservas podem ser desencadeadas por situações patológicas, não representando apenas o padrão de ingestão dos minerais ao longo do tempo. Paralelamente, deve-se lembrar que o monitoramen-

to de níveis de PTH pode complementar o entendimento do estado de vitamina D, cálcio e fósforo.

Necessidades e recomendações nutricionais

Com relação à vitamina D, as quantidades recomendadas refletem correções necessárias ao suprimento da vitamina quando não há síntese suficiente a partir da exposição à luz solar (Tabela 11.2). Em 1950, a OMS definiu a Unidade Internacional (UI) de vitamina D correspondendo a 0,025 µg da preparação de referência internacional de vitamina D₃ cristalizada. Assim, as recomendações podem também ser expressas em UI, considerando-se que 1 µg equivale a 40 UI de vitamina D. Para o cálcio, foram considerados basicamente níveis em que equilíbrio entre a quantidade excretada e a quantidade líquida absorvida de cálcio foi observado.

Na Tabela 11.3 constam as recomendações nutricionais mais atuais para vitamina D, cálcio e fósforo, de acordo com o IOM (também apresentadas nos Apêndices 2 e 3). Ao longo do primeiro ano de vida, as recomendações foram baseadas em quantidades disponíveis dos nutrientes pelo leite materno. Em fases seguintes, as evidências revisadas para apoiar as recomendações para vitamina D e cálcio foram relacionadas a desfechos de saúde óssea. Outras potenciais funções extra-ósseas não reuniram, segundo o IOM, achados consistentes ou conclusivos para serem considerados. Para o fósforo, finalmente, as concentrações séricas foram o principal indicador para definição das recomendações.

FONTES ALIMENTARES E BIODISPONIBILIDADE

A escolha adequada de alimentos que componham uma alimentação balanceada, saborosa e culturalmente apropriada, provenientes de sistemas alimentares social e ambientalmente sustentáveis, é a chave para garantir o suprimento de recomendações nutricionais para cálcio e fósforo, e também vitamina D, ao longo das diferentes fases do ciclo vital. Em consonância com o *Guia alimentar para a população brasileira*, alimentos *in natura* e

Tabela 11.2 Recomendações diárias de ingestão de cálcio e vitamina D por etapas do ciclo vital, segundo a Organização Mundial da Saúde (2005).

Grupo	Vitamina D (mg/dia)	Cálcio (mg/dia)
0 a 6 meses	5	300 ^a
6 a 12 meses	5	400
1 a 3 anos	5	500
4 a 6 anos	5	600
7 a 9 anos	5	700
10 a 18 anos	5	1.300
19 a 50 anos	5	–
19 a 65 anos	–	1.000 1.300 ^b
51 a 65 anos	10	–
> 65 anos	15	1.300
Gestação	5	1.000 1.200 ^c
Lactação	5	1.000

^a Recomendação de cálcio para crianças amamentadas com leite humano. Caso a amamentação seja baseada em outro tipo de leite, considera-se recomendação de 400 mg/dia.

^b Para mulheres, a recomendação de cálcio é ajustada de 1.000 mg/dia para 1.300 mg/dia a partir do início da menopausa.

^c Recomendação de cálcio é ajustada de 1.000 mg/dia para 1.200 mg/dia no último trimestre gestacional.

Fonte: WHO (2005).³

Tabela 11.3 Recomendações e limites máximos diários de ingestão de vitamina D, cálcio e fósforo por etapas do ciclo vital, segundo o Institute of Medicine.³

Grupo	Vitamina D (mg/dia)		Cálcio (mg/dia)		Fósforo (mg/dia)	
	RDA/AI ^b	UL ^c	RDA/AI ^{b,d}	UL ^c	RDA/AI ^b	UL ^{c,e}
0 a 6 meses	10*	25	200*	1.000	100*	–
6 a 12 meses	10*	38	260*	1.500	275*	–
1 a 3 anos	15	63	700	2.500	460	3.000
4 a 8 anos	15	75	1.000	2.500	500	3.000
9 a 13 anos	15	100	1.300	3.000	1.250	4.000
14 a 18 anos	15	100	1.300	3.000	1.250	4.000
19 a 30 anos	15	100	1.000	2.500	700	4.000
31 a 50 anos	15	100	1.000	2.500	700	4.000
51 a 70 anos	15	100	1.000 H 1.200 M	2.000	700	4.000
> 70 anos	20	100	1.200	2.000	700	3.000

^a Recomendações para fósforo conforme publicação de 2005; recomendações para vitamina D e cálcio conforme publicação revisada de 2011.

^b Quando acompanhados de asterisco (*), os valores representam ingestão adequada (AI); nas demais caselas, indica-se a ingestão diária recomendada (RDA). Na gestação ou na lactação, a RDA para vitamina D, cálcio e fósforo é equivalente à faixa etária em que tais fases venham a ocorrer.

^c Limite máximo tolerável de ingestão diária (UL). Na gestação ou na lactação, a UL para vitamina D, cálcio e fósforo é equivalente à faixa etária em que tais fases venham a ocorrer.

^d Ingestão diária recomendada de cálcio equivalente a 1.000 mg/dia para homens (H) e 1.200 mg/dia para mulheres (M).

^e Limite máximo tolerável de ingestão diária de fósforo na gestação, entre 14 e 50 anos, é ajustado para 3.500 mg/dia.

Fonte: IOM (2011, 2005).^{4,5}

minimamente processados e preparações culinárias devem compreender as fontes alimentares primordiais desses micronutrientes, com uso limitado de alimentos processados.⁹ Alimentos ultraprocessados devem ser evitados como fontes de vitamina D, cálcio e fósforo, pelos impactos negativos de sua formulação e apresentação à saúde humana, à cultura alimentar, à vida social e ao meio ambiente.

A exposição à radiação UVB por cerca de 30 min é considerada suficiente para prover as quantidades necessárias de vitamina D por meio da biossíntese a partir do 7-deidrocolesterol, embora admita-se que esse processo é altamente variável de indivíduo para indivíduo, tendo em vista, por exemplo, pigmentação da pele, características ambientais e de estilo de vida, incluindo horários e duração da exposição solar, uso de protetores ou bloqueadores solares, padrão de vestimenta, níveis de poluição atmosférica, estação do ano e localização geográfica. Poucos alimentos, por sua vez, contêm vitamina D naturalmente em quantidades apreciáveis, como peixes de águas profundas com maior teor de gordura, óleo de fígado de peixe, gema de ovo e manteiga. Atualmente, devem-se se apreciar repercussões derivadas do sistema de criação e produção de peixes, bem como ponderar sobre variadas opções de produtos fortificados com vitamina D em relação ao tipo e ao nível de processamento a que tais alimentos são submetidos. Esse conjunto de variáveis relacionadas com as necessidades nutricionais de vitamina D, sob a perspectiva da magnitude de condições de deficiência atestadas entre diversas populações, pode ser considerado ímpar em reunir determinantes de saúde desde níveis mais contextuais, denotar a pluralidade de elementos que permeiam a alimentação e apontar para a necessidade de ações de caráter inter-setorial para a promoção de um estado adequado da vitamina para o exercício pleno de suas ações no organismo humano.

Enquanto o fósforo dispõe de muitas fontes alimentares (p. ex., leguminosas, frutas e hortaliças, leite e derivados, carnes e peixes), para o cálcio, leites e iogurtes naturais, feijões e outras leguminosas, algumas hortaliças de tonalidade verde escura (como espinafre, bró-

colis e couve) e alguns peixes (como sardinha) destacam-se como fontes alimentares *in natura* ou minimamente processadas muito importantes. Queijos em geral também apresentam quantidades consideráveis do mineral, mas devem ser consumidos em menores porções ou compondo algumas preparações culinárias em razão do conteúdo concomitantemente elevado em gorduras saturadas e sódio resultante do processamento.

Além da interação com a vitamina D, já exposta ao longo deste capítulo, a biodisponibilidade de cálcio é afetada por uma gama de fatores, como:^{3,4}

- Ácido oxálico e ácido fítico: encontrados sobretudo em alimentos de origem vegetal, podem se ligar ao cálcio e prejudicar sua absorção intestinal
- Ingestão de proteína: apesar de estimular a secreção de ácidos no estômago e, com isso, favorecer a absorção de cálcio, quantidades mais elevadas de proteína de origem animal na alimentação aumentam consideravelmente a excreção urinária do mineral
- Quantidades de sódio e potássio: ao passo que o sódio (presente em alimentos processados e ultraprocessados) aumenta a excreção urinária de cálcio, o potássio (amplamente distribuído em alimentos frescos, *in natura*) diminui a excreção urinária de cálcio e favorece sua retenção
- Álcool e cafeína: em quantidades elevadas, podem diminuir a absorção intestinal de cálcio.

Especialmente com vistas aos impactos sobre o incremento de perdas urinárias de cálcio exercidos pela proteína de origem animal e pelo sódio (fatores que comumente compõem padrões alimentares caracterizados por um processamento industrial dos alimentos mais intenso), a OMS simulou recomendações teóricas para ingestão de cálcio em menores níveis em relação a tais fatores.³ Em um cenário com participação de 20 a 40 g de proteína animal por dia, as necessidades de cálcio seriam reduzidas a 1.000 mg/dia entre adolescentes, particularmente no estirão de crescimento, e a 750 mg/dia para adultos – ajustados para 800 mg/dia após a menopausa e na faixa etária acima de 65 anos de idade.

O uso de suplementos de vitamina D e cálcio para suprimento de necessidades nutricionais pode ser considerado controverso. Esquemas de suplementação com doses de ataque durante períodos definidos são comumente indicados para tratamento de quadros de deficiência, a exemplo do documento da Endocrine Society dos EUA, mas a qualidade de evidências que embasa tais recomendações pode ser questionável e a efetividade dessas intervenções ainda não se mostra sólida em nível populacional para os desfechos pretendidos.^{6,10,11} Deve-se ponderar que tais apresentações têm potencial para desencadear situações de toxicidade pelo excesso de vitamina D e cálcio e que alguns estudos já associaram o uso de suplementos a condições adversas, como o desenvolvimento de cálculos renais e a ocorrência de ataques cardíacos.

É preciso apontar, por fim, o papel relevante desempenhado pela prática de atividade física para a otimização das ações de vitamina D, cálcio e fósforo voltadas à saúde óssea. O estresse mecânico provocado por diversos tipos de atividade física, por impacto ou compressão intermitente e por tensão ou tração, promove uma percepção nos osteócitos quanto a mudanças nas forças gravitacionais sobre o esqueleto e constitui, assim, componente crítico para a liberação de fatores de crescimento, a remodelação óssea e a adequada mineralização.⁴

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em suma, fontes alimentares selecionadas a partir de uma grande variedade de alimentos *in natura* e minimamente processados, com preferência àqueles de origem vegetal e em detrimento de produtos ultraprocessados, em conjunto com a adequada prática de atividades físicas e a exposição solar consciente fundamentam a promoção e a manutenção de estados nutricionais adequados de vitamina D, cálcio e fósforo, em sintonia com desfechos

positivos para a saúde óssea e a homeostase sistêmica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castro LCG. O sistema endocrinológico vitamina D. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2011;55:566-75.
2. DeLuca HF. History of the discovery of vitamin D and its active metabolites. *Bonekey Rep.* 2014;3:479.
3. World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations. *Vitamin and mineral requirements in human nutrition.* 2. ed. Geneva; 2005.
4. Institute of Medicine. *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D.* Washington (DC): National Academies Press; 2011.
5. Institute of Medicine. *Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride.* Washington (DC): National Academies Press; 2005.
6. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney R, et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1911-30.
7. Hilger J, Friedel A, Herr R, Rausch T, Roos F, Wahl D, et al. A systematic review of vitamin D status in populations worldwide. *Br J Nutr.* 2014;111:23-45.
8. Saraf R, Morton SMB, Camargo Jr CA, Grant CC. Global summary of maternal and newborn vitamin D status: a systematic review. *Matern Child Nutr.* 2016;12:647-68.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Guia alimentar para a população brasileira.* 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
10. Maeda SS, Borba VZC, Camargo MBR, Silva DMW, Borges JLC, Bandeira F, et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2014;58:411-33.
11. Sociedade Brasileira de Pediatria. *Documentos Científicos. Deficiência de vitamina D em crianças e adolescentes.* Departamento de Nutrologia; 2014.