



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

JOÃO PEDRO RIJO DA COSTA

Vitamina D e o Envelhecimento

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GERIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSOR DOUTOR MANUEL TEIXEIRA VERÍSSIMO

MARÇO/2017

Índice

Resumo.....	2
Abstract	4
Introdução.....	6
Materiais e Métodos	8
Resultados	9
Síntese da vitamina D.....	9
Deficiência da Vitamina D no envelhecimento.....	12
Suplementação da Vitamina D.....	16
Vitamina D no sistema músculo-esquelético	18
Vitamina D no sistema cardiovascular.....	20
Vitamina D associada ao cancro	22
Vitamina D no sistema imunitário	24
Conclusão	26
Agradecimentos.....	28
Referências	29

Resumo

Introdução: A vitamina D é uma molécula produzida na pele através de radiação ultravioleta ou adquirida pela dieta, que precisa de duas reações de hidroxilação para adquirir a sua forma biologicamente ativa (a primeira reação ocorre no fígado e a segunda, no rim). Esta vitamina é famosa pela sua ação no metabolismo do cálcio: trata-se, porém, de uma “verdadeira hormona” esteroide que atua em recetores próprios (VDR). Ao longo das últimas décadas, tem sido relacionada e associada com vários sistemas, dos quais destaco o sistema imunitário e o cardiovascular. O processo fisiológico de envelhecimento por si só diminui a produção de vitamina D, colocando a população geriátrica numa situação de maior risco, não só para fraturas mas também para infeções e para doença cardiovascular. Além disso, a população idosa tem maior número de comorbilidades, das quais distingo a insuficiência renal, que podem agravar a sua propensão para um défice desta vitamina.

Objetivo: Esta revisão relata, de uma forma concisa e precisa, a importância da vitamina D no processo fisiológico do envelhecimento. Este é um tema que vai ganhar cada vez mais relevância na sociedade atual por duas razões – o aumento da esperança média de vida (que aumenta a população idosa) e o estilo de vida ocidental. Ambas levam a um défice de vitamina D que irá ter um impacto negativo na população geriátrica.

Métodos: Esta revisão foi realizada através da pesquisa de artigos indexados em bases de dados *online* (como o *pubmed*). Para além disso, foram usados dados do Instituto Nacional de Estatística (INE).

Conclusões: O envelhecimento fisiológico não só aumenta o risco de deficiência de vitamina D, mas também as comorbilidades comuns destas faixas etárias conduzem igualmente a uma

deficiência de vitamina D. Esta deficiência tem vários efeitos; o mais famoso é a disfunção do metabolismo do cálcio que leva à osteoporose. Para além deste efeito, esta molécula atua a nível cardiovascular, no sistema imunitário e tem relação com o carcinoma da próstata e colo-retal. Todos estes efeitos “extra”, normalmente, não relacionados com a prática clínica podem ser uma chave para aumentar tanto a qualidade, como a esperança média de vida da população da sociedade ocidental.

Palavras-Chave: Vitamina D, Vitamina D e o envelhecimento, Vitamina D e a imunidade, Vitamina D e as doenças cardiovasculares e Vitamina D associada ao cancro.

Abstract

Introduction: Vitamin D is a substance that is created in the skin when it's irradiated with ultraviolet B or acquired through the diet. It needs two hydroxylation reactions to transform to its active state (the first reaction happens in the liver and the second occurs in the kidney). This vitamin is famous for its action of the homeostasis of calcium however it actually is a “true steroid hormone” that has specific receptors (VDR). For the last few years, it is being associated with several systems, of which the immunity and cardiovascular have a prominent role. The physiological process of aging by itself reduces the production of vitamin D, putting the geriatric population in a particular high risk for not only fractures but also infections and cardiovascular diseases. Beyond that the aging population also has higher number of co-morbidities (of which I want to give a special note to renal insufficiency) that also increase the risk to vitamin D deficiency.

Objective: This review shows the relevance in a concise and precise way of vitamin D in the physiological aging process. This topic will increase in significance in our society due to two reasons – the increase of life expectancy (which increases the aging population) and the western life style. Both lead to a deficiency of vitamin D which will negatively affect the future of the geriatric population.

Methods: This review was made by searching articles indexed in a database (like pubmed). It was also used data from the Portuguese National Statistical Institute.

Conclusions: The physiological aging not only increases the risk for vitamin D deficiency but also the common co-morbidities of said aging lead to a decrease of vitamin D levels. This deficiency has several effects; the most famous is the dysfunction of the calcium metabolism which leads to osteoporosis, beyond it, this molecule also influences the cardiovascular system, the

immune system and has association with prostate and colon-rectal carcinoma. All of these “extra” effects, normally, not mentioned in clinical practice may be a key to increasing both quality and life expectancy of the western world population.

Key-words: Vitamin D, aging and vitamin D, vitamin D deficiency, Vitamin D and the immune system, Vitamin D and cardiovascular diseases, vitamin D associated with cancer

Introdução

Vitamina D, conhecida desde o início do século XX, é um nutriente necessário para prevenir o raquitismo. Cerca de um século, sabemos que o papel da vitamina D no metabolismo humano vai para além do seu efeito no metabolismo do cálcio, a presença de recetores da vitamina D (VDR) em inúmeros tecidos, como os sistemas cardiovascular e imunitário, demonstra a importância da necessidade de perceber as ações desta molécula nos seus diversos órgãos-alvo.

A sociedade do mundo ocidental (do qual saliento Portugal) tem tendência para aumentar a esperança média de vida da sua população e, como tal, existirá um maior número de idosos.

Esta revisão tenta ser um ponto de encontro dos pontos mencionados anteriormente; isto é, numa população idosa (onde é frequente existir défice de vitamina D) qual a importância desta vitamina? O objetivo desta revisão é dar ao leitor um local que resume, de uma forma concisa e precisa, os possíveis efeitos do défice de vitamina D e o efeito clínico que a suplementação poderá oferecer à população geriátrica.

De uma forma geral, diversos estudos associam a deficiência em vitamina D a viver em latitudes mais altas e a um maior risco de desenvolver doenças crónicas (1); assim, abordarei os efeitos da vitamina em questão nos sistemas músculo-esquelético, cardiovascular e imunitário e a sua correlação com o cancro. Optei por estes subtemas por se relacionarem intimamente com o envelhecimento.

Para perceber este trabalho, é importante ter em mente algumas das seguintes considerações gerais. A vitamina D tem duas formas de apresentação - uma forma não ativa, denominada de vitamina D₃ (25(OH) D), e uma forma ativa denominada de vitamina D₄ (1,25(OH) D). É importante referir que, até hoje, o melhor bio marcador para avaliar o nível da vitamina D é através

do nível sérico de 25(OH) D; no entanto, não existe uma técnica *standard* usada por todos os laboratórios e, como tal, os níveis séricos de 25(OH) D podem variar ligeiramente entre cada estudo. (2)

Materiais e Métodos

Utilizei o livro Harrison (19ª edição) como base do conhecimento complementado por pesquisa de artigos publicados entre 2007 e 2017, indexados numa base de dados eletrónica (como o *pubmed*) e com, pelo menos, uma das seguintes palavras-chave: “Vitamin D”, “Vitamin D and infection”, “Vitamin D and aging”, “vitamin D and supplementation”, “vitamin D and cardiovascular disease” e “Vitamin D and cancer”.

Utilizei igualmente alguns dados do Instituto Nacional de Estatística (INE) para complementar a informação global com dados portugueses.

Resultados

Síntese da vitamina D

O organismo humano tem a possibilidade de obter a vitamina D através de duas formas:

1) Síntese cutânea

Na pele, a radiação ultravioleta B (UVB) converte a provitamina D3 (7-deidrocolesterol) em vitamina D3 (coleciferol). Para que a vitamina D fique ativa, ou seja, exista a conversão de D3 para D4, são necessárias duas reações de hidroxilação. A primeira reação química ocorre maioritariamente no fígado, formando 25-hidroxicolecalciferol, e a segunda ocorre no rim, formando 1,25-dihidroxicolecalciferol. (1,3)

A radiação UVB é filtrada pela camada de ozono, não atingindo facilmente a superfície terrestre nem de igual forma, pois o resto da atmosfera ainda tem de ser atravessada. Percebe-se, assim, que a produção de vitamina D3 vai ser maior quanto menor a distância que os raios solares tiveram de atravessar; isto é, a produção cutânea de vitamina D diminui com o aumento da latitude. A própria estação do ano (variação da inclinação do eixo da Terra) fará variar a quantidade de vitamina D produzida. O gráfico 1 permite verificar que a produção de vitamina D é maior nas latitudes mais baixas e nas estações do ano mais quentes. (1)

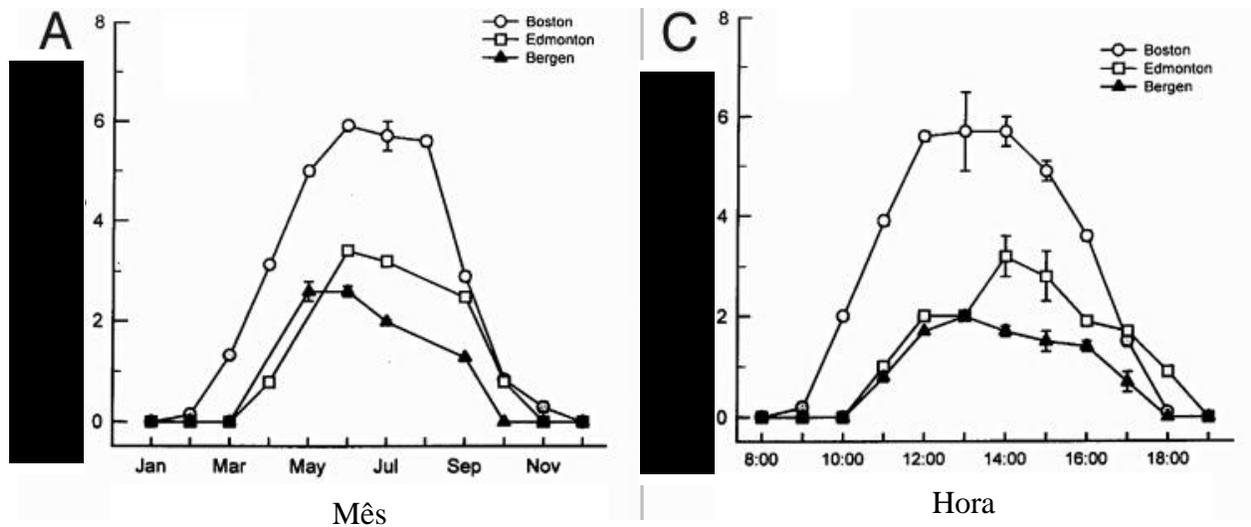


Gráfico 1- variação da produção de vitamin D3 com o mês (A) e com a hora (C) em 3 cidades a latitudes diferentes. Adaptado de Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D. *Dermatoendocrinol* [Internet]. 2013 Jan 27

2) Absorção intestinal

Alimentos como óleo de fígado de bacalhau, salmão, cavala, atum e a gema de ovo têm alto teor de vitamina D, complementando a síntese cutânea. Observando o Quadro 1, concluímos que a variedade e a quantidade de alimentos ricos em vitamina D são relativamente diminutas; por isso, a fortificação alimentar com vitamina D e os suplementos são as fontes de vitamina D mais utilizadas para complementar a síntese cutânea. (3,4)

Exemplos de alimentos fontes de vitamina D	Quantidade de vitamina D (UI)
Exposição à luz solar de braços e pernas durante 5-10 min. Ao meio-dia, durante os primeiros meses de Verão.	3000
Óleo de fígado de bacalhau (13,6g)	1360
Salmão selvagem (100g)	451
Cavala, em conserva (100g)	292
Atum, enlatados em óleo (100g)	193
Leite integral com adição de vitamina D (244g)	124
Bacalhau, cozido, por calor seco (100g)	46
Cereais, flocos de milho (25g)	36
Ovo (tamanho médio, inteiro, cru, 44g)	22
Queijo mozzarella, leite integral (100 g)	16
Postas de frango, cozido em forno convencional (100 g)	10
Bife de carne, lombo, cozido, grelhado (100 g)	7
Leite integral sem adição de vitamina D (244g)	5

Tabela 1 Exemplos de alimentos fontes de vitamina D. Adaptado de Cesari et al., 2011

Numa população geriátrica, é importante refletir que existe uma diminuição da produção de vitamina D quer por causa de co morbilidades como insuficiência renal, quer pelo próprio processo de envelhecimento dos órgãos, dos quais destaco o papel fulcral da pele.

Deficiência da Vitamina D no envelhecimento

Começamos por definir os três principais estados possíveis da concentração da vitamina D (tabela 2): Deficiente quando a concentração é <20 ng/mL, normal entre [30-150] e insuficiente é [21-29]. Propositadamente, não referi a toxicidade, uma vez que, no idoso, a possibilidade de ocorrer intoxicação é quase irrelevante na atualidade; como constataremos ao longo deste capítulo, o envelhecimento fisiológico cria vários fatores que levam à deficiência de vitamina D. Portanto, para existir toxicidade, tem de existir uma suplementação em excesso.(5)

Estado:	ng/ml	nmol/l
Deficiência	<20	<50
Insuficiência	21-29	51-74
Valores normais	30-150	75-375
Toxicidade	>150	>375

Tabela 2 – Definição dos vários estados possíveis com base na concentração séricas de vitamina (25(OH)D).

A população idosa está numa situação particular de maior risco para desenvolver complicações clínicas por hipovitaminose D. As razões de principal relevo são a diminuição de produção devido ao envelhecimento da pele, que é exacerbada quer pela mudança dos estilos de vida (redução de atividades ao ar livre e imobilidade), quer pela possibilidade de excesso de proteção contra a luz solar (mensagem comumente transmitida pelos meios de comunicação de social para alertar sobre carcinomas da pele). Para além disto, as mudanças na alimentação podem levar a menor aporte de vitamina D.(5)

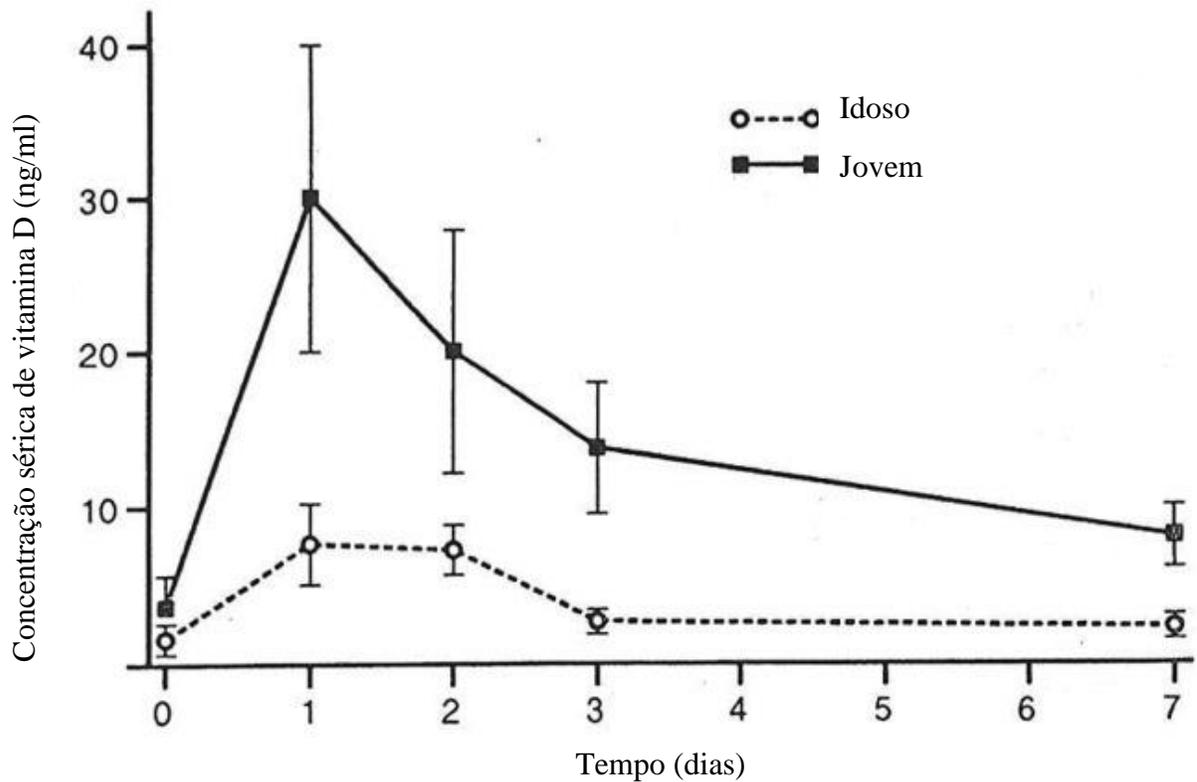


Gráfico 2- Concentração plasmática de vitamina D em adultos jovens e em idosos saudáveis voluntariamente expostos a radiação UV. Adaptado de Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D

O efeito do envelhecimento da pele na produção de vitamina D foi demonstrado num estudo em que se expôs um grupo de jovens adultos e um grupo de idosos saudáveis a radiação UVB. Neste estudo, para o mesmo tempo de exposição, a concentração plasmática nos jovens era três vezes superior à dos idosos (figura 1). (1)

Em Portugal, um estudo no Porto, publicado pela Acta Médica Portuguesa, demonstra a possível carência da vitamina D na população portuguesa. Neste estudo observacional, realizado numa população hospitalar, apenas 18,9% das medições de vitamina D mostravam níveis suficientes (gráfico 1). (6)

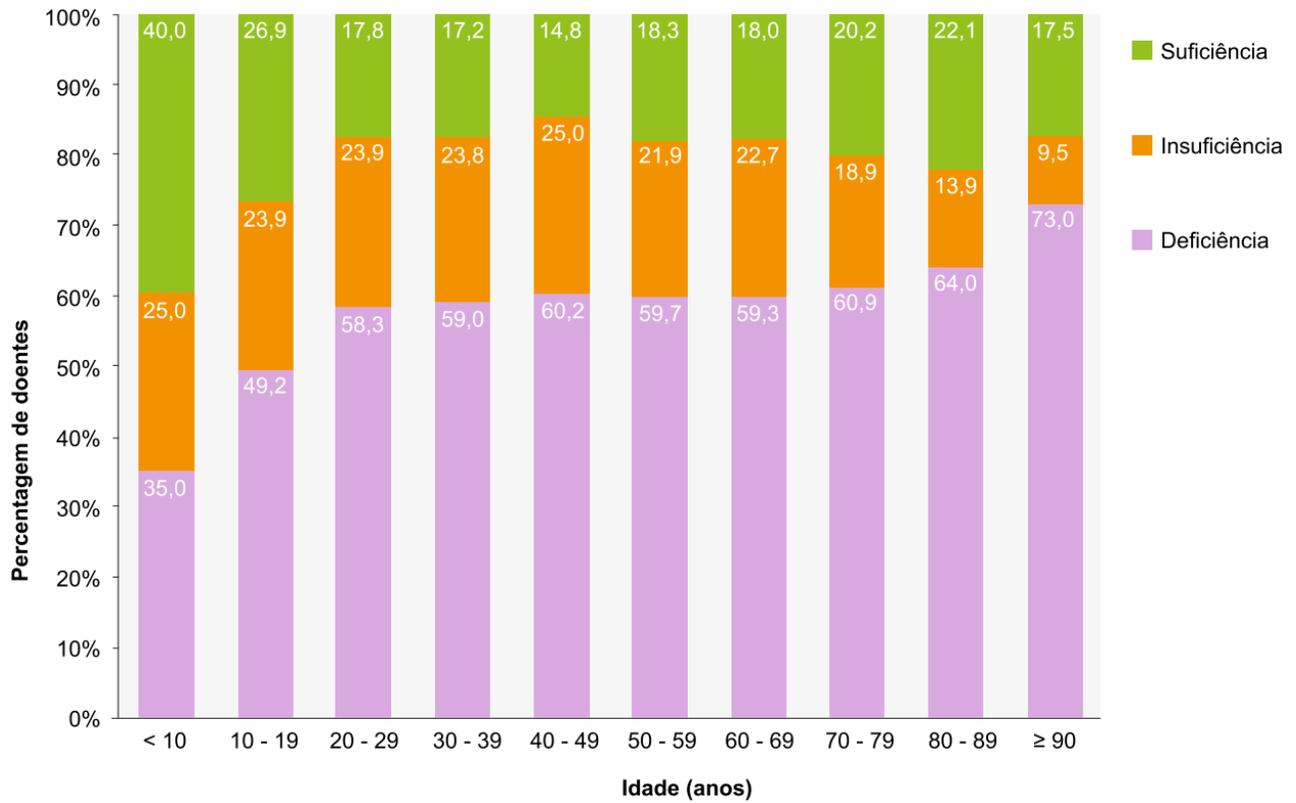


Gráfico 3 - Distribuição do status de vitamina D por grupo etário. Adaptado de Carência de Vitamina D numa População Hospitalar: Uma Fotografia pela Perspetiva Laboratorial.

A função renal deteriora-se com o aumento da idade e, por isso, existe uma diminuição na atividade da 1α -hidroxilase, diminuindo a conversão de 25OH D e para 1,25 OH D. No gráfico 3, visualiza-se a relação inversa entre a ativação da vitamina D e a idade.(7)

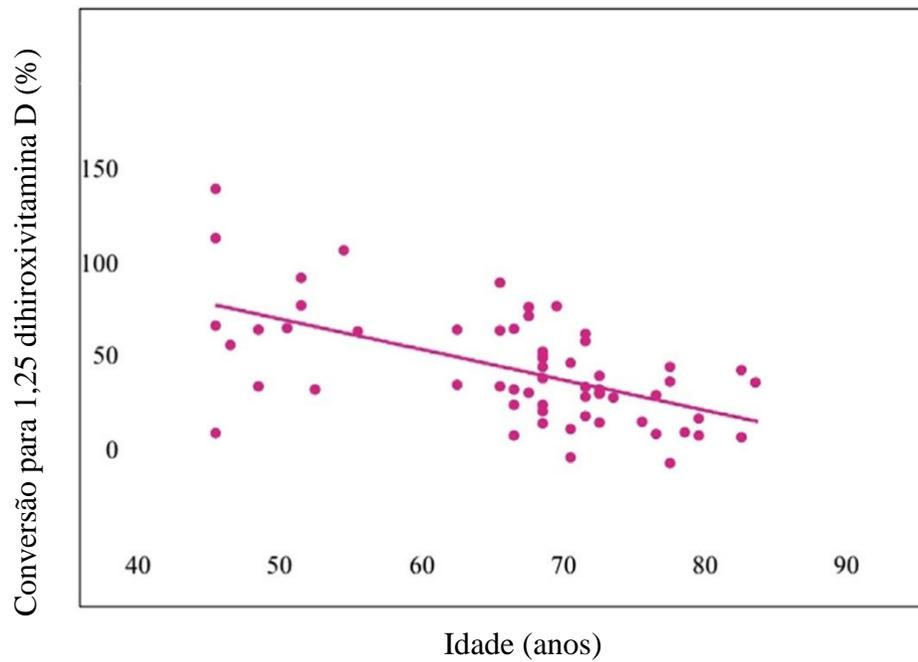


Gráfico 4 – Observa-se uma diminuição na ativação da vitamina D com o aumento da idade. Adaptado de Gallagher JC. Vitamin D and aging. Endocrinol Metab Clin North Am [Internet]. 2013 Jun

Para além do supracitado, é importante refletir que a população geriátrica não só tem maior número de comorbidades (das quais destaco a insuficiência renal), como a sua reserva funcional é menor do que num adulto mais novo.(5)

Suplementação da Vitamina D

Não é realista esperar que a dieta ocidental atual consiga suprimir as necessidades crescentes, devido ao envelhecimento. Deste modo, é necessário recorrer à suplementação.

Os suplementos dietéticos são práticos para aumentar as concentrações séricas de 25(OH)D em indivíduos de grupos de alto risco; os suplementos, porém, podem não ser a solução ideal para a deficiência de vitamina D na população geriátrica. Uma solução possível é o consumo regular de alimentos fortificados com vitamina D. Apesar de alguns países já adicionarem vitamina D aos seus alimentos, ainda não existe evidência científica forte dos benefícios para a saúde numa população “saudável”, nem da concentração ideal de vitamina D para colmatar os baixos níveis séricos de vitamina D. (8)

A tabela 3 mostra os fatores clínicos que podem ser usados para identificar populações em risco para hipovitaminose D. (9) Se houver déficit de vitamina D, devem ser suplementadas.

Fatores clínicos de risco para a deficiência de vitamina D
Diminuição da produção
Ingestão oral inadequada
Exposição solar limitada
Gastrointestinal
Síndromes de mal absorção (doença inflamatória intestinal, síndrome do intestino curto, cirurgia bariátricas, etc.)
Hepático
Insuficiência hepática
Renal
Envelhecimento (diminuição da atividade da 1α -hidroxilase)
Insuficiência renal
Síndrome nefrótica

Tabela 3 – fatores clínicos de risco de risco para deficiência de vitamina D. Adaptado de Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat.

Segundo as *guidelines* publicadas no *Journal of clinical endocrinology & metabolismo*, em 2011, os adultos com deficiência de vitamina D devem ser tratados com uma suplementação de 6000 IU diária, durante oito semanas, para aumentar a concentração da vitamina D até ao normal (>30ng/ml), seguida de uma terapia de manutenção de 1500-2000 IU por dia.(10)

Vitamina D no sistema músculo-esquelético

A vitamina D é crucial para o bom funcionamento do sistema músculo-esquelético; de facto, esta molécula foi descoberta pela sua função no desenvolvimento do esqueleto na infância. No entanto, as suas funções são mantidas ao longo de todas as faixas etárias, sendo importante destacar a população geriátrica, visto que um nível adequado de vitamina D ao longo da vida permitirá evitar perdas excessivas de massa óssea.

O controlo da concentração de cálcio ionizado no líquido extracelular, que é extremamente importante graças às suas diversas funções, é feito através das funções da PTH e da vitamina D, que interage com os VDR das células intestinais, permitindo uma melhor absorção de cálcio e fósforo pelo enterócito. (3,11) Apesar de a vitamina D também ter alguma capacidade de ativar a osteoclastogénese, é a PTH que, normalmente, leva a um aumento significativo da reabsorção óssea e renal de cálcio, permitindo restaurar a homeostasia deste catião. (3)

Conjugando o facto de a absorção intestinal de cálcio poder atingir os 40% com o facto de o cálcio ionizado no sangue suprimir a PTH, percebe-se que uma deficiência de vitamina D leva a um aumento proporcional da secreção da PTH; quer dizer, uma deficiência de vitamina D (geralmente quantificada a $<50\text{nmol/L}$) irá obrigar o organismo a uma maior secreção de PTH, mobilizando o cálcio armazenado nos ossos (enfraquecendo-os), para elevar o nível sérico de cálcio. Se existir um nível sérico normal da vitamina D, será necessário menos secreção de PTH, pois existirá um aumento da absorção de cálcio ingerido pela dieta.

Numa população idosa, na qual é habitual encontrar deficiência de vitamina D, haverá um maior comprometimento da integridade estrutural do esqueleto e, conseqüentemente, uma maior possibilidade da ocorrência de fraturas.(12)

Para além do risco supramencionado, a concentração baixa de vitamina D está associada a um pior desempenho na atividade física,(13) por afetar a força muscular, o tamanho muscular e as junções neuromusculares. Evidência científica mostra que a diminuição da massa muscular está associada a níveis baixos de vitamina D circulante, culminando numa maior frequência de quedas.(14)

Segundo a Organização Mundial de Saúde (WHO), cerca de 28-35% da população com mais de 65 anos tem uma queda por ano, afirmando ainda que a percentagem aumenta com a idade e com a fragilidade.(15) Em vários estudos, a suplementação de vitamina D demonstrou uma supressão significativa do nível sérico da PTH e uma redução na renovação óssea (12).

Vitamina D no sistema cardiovascular

Com a descoberta dos VDR nas últimas décadas, surge a importância de explorar os possíveis efeitos da vitamina D em tecidos não relacionados com o metabolismo do cálcio. Um dos locais interessantes que expressa VDR é o músculo liso dos vasos sanguíneos. A doença cardiovascular (CVD), segundo o Instituto Nacional de Estatística (INE), é uma das principais causas de mortalidade (cerca de 30%) na população portuguesa.(16). Na população idosa, a mortalidade da CVD aumenta, quase exponencialmente, com o aumento da idade. Por isso, têm sido feitos diversos estudos a fim de perceber se existe relação entre a vitamina D e a CVD.

A ativação dos VDR leva a uma inibição da proliferação das células musculares lisas dos vasos arteriais – diversos estudos demonstram que existe relação inversa entre a concentração de vitamina D e a rigidez dos vasos arteriais (17,18). Concomitantemente, um nível fisiológico de vitamina D irá prevenir um aumento da PTH, associada à hipertensão arterial e à CVD(19).

Em modelos animais, ratos *knockout* do gene produtor de VDR, é detetado um aumento na produção da renina em comparação com os ratos normais. A vitamina D parece inibir diretamente a sua expressão através da inibição do AMP cíclico no gene promotor da renina. A inibição do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), pela falta de vitamina D, levou a um aumento da pressão arterial e, obviamente, a um maior risco de CVD.(20)

A associação entre diabetes e vitamina D é um assunto controverso. Teoricamente falando, a existência de VDR nas células beta pancreáticas sugere que a vitamina D pode ter um efeito direto no controlo da insulina.(3) Estudos observacionais longitudinais demonstram uma associação entre o estado de vitamina D e o desenvolvimento de diabetes tipo dois. Em ensaios randomizados e controlados a suplementação de vitamina D não demonstrou benefícios a nível glicémico em pessoas normais mas demonstrou um ligeiro benefício para os doentes com intolerância a glicose

ou com insulinoresistência. Existem diversas razões para que esta associação tenha resultados aparentemente incongruentes. É importante começar por referir que a vitamina D é um bom marcador para indicar que a pessoa é saudável(21), isto é, a associação encontrada nos estudos observacionais pode estar a ser interpretada inversamente - a vitamina D diminui porque a pessoa tem diabetes, ou seja, o estado de vitamina D pode ser uma reflexão de uma doença crónica. Temos, também, que refletir que muitos dos comportamentos que aumentam o risco para diabetes tipo 2, como o sedentarismo, sobrepõem-se aos comportamentos que podem causar a hipovitaminose D. Os estudos clínicos randomizados e controlados podem não demonstrar esta associação por usarem doses “baixas” de vitamina D, por dificuldades na adesão à medicação prescrita ou por serem estudos pequenos. Outra razão possível para esta controvérsia é o facto de muitos estudos usarem apenas uma medição de vitamina D para definir o estado o que pode não refletir o valor habitual (por exemplo, é de esperar que no fim do inverno a pessoa tenha o seu nível de vitamina D o mais baixo possível) (22).

Vitamina D associada ao cancro

Cancro é uma gama de patologias cuja incidência aumenta, geralmente, com a idade; por outras palavras, o processo fisiológico de envelhecimento aumenta por si só o risco de tumores malignos. Em vários estudos, usando modelos *in vitro* e animais, tem sido demonstrado um potencial anticancerígeno da vitamina D.

A vitamina D e os seus análogos inibem a progressão do ciclo celular, impedido a crescimento de várias linhagens de células cancerosas. A vitamina D atua através de dois mecanismos: inibe a angiogénese e induz a apoptose. (23)

A hipoxia e o *stress* oxidativo estão frequentemente associados à progressão do cancro. (24) A hipoxia estimula as células cancerígenas a libertar fatores que promovem a angiogénese. A vitamina D inibe a angiogénese através de cascatas de sinalização que culminam numa promoção de uma resposta antioxidante. Em modelos *in vitro*, a adição de vitamina D a linhagens de cancro da próstata agressivo insensível a androgénios, a linhagens do cancro do cólon e ao cancro da mama inibiu a sua proliferação em meios de hipoxia. (23,25)

Para além dos efeitos elencados anteriormente, a vitamina D regula algumas moléculas de adesão celular que podem promover metastização. (23)

A nível clínico, o nível plasmático de vitamina D está associado a uma maior sobrevivência em doentes com diagnóstico de cancro (por exemplo o cólon-retal) (26). De facto, a suplementação da vitamina D está associada a uma diminuição do risco de desenvolver cancro. (27)

Alguns ensaios não comprovam os efeitos anteriores; todavia, grande parte usa as doses necessárias para tratar o raquitismo – a fim de obter, porém, os efeitos “anticancerígenos” é necessária uma dose mais alta (28). Mesmo com uma dose mais alta, estudos indicam que o risco

de hipervitaminose D é baixo (29). Evocando os critérios de causalidade de Bradford Hill, reparamos que, apesar de a associação entre a vitamina D e a diminuição do risco cancro estar relativamente bem estabelecida (pelo menos, para os carcinomas cólon-retais e da mama) (23) existe uma certa relutância dos sistemas nacionais de saúde atuarem sobre esta informação, que advém maioritariamente de dois fatores: o primeiro é a “grande dificuldade” em recomendar uma maior exposição solar (pois, se a população tiver mais exposição solar, irá também correr um maior risco de ter cancros da pele, como o melanoma); o segundo é o administrar a dosagem correta, de forma a não existir efeitos secundários.

Vitamina D no sistema imunitário

Na população geriátrica, é de esperar que ocorra imunossenescência; isto é, uma diminuição fisiológica da capacidade do sistema imunitário de responder adequadamente aos diversos antigénios. Em geral, o envelhecimento das diversas células do sistema imunitário conduz a uma maior vulnerabilidade e à infeção. A vitamina D tem a habilidade de atuar como um potente modulador de resposta humana imune. A evidência desta característica advém de duas observações: em primeiro lugar, as diversas células do sistema imunitário apresentam VDR e, em segundo, as células apresentadoras de antigénios (APC), por exemplo, as células dendríticas e os macrófagos, expressam a enzima 1α -hidroxilase, que é a enzima ativadora da vitamina D $25(\text{OH})\text{D}_3$, induzindo uma interação com os VDR das outras células imunes. (30)

De uma forma simplificada, as células APC, após detetarem o antigénio, ativam recetores *toll-like* (31) que aumentam a expressão de VDR e da enzima 1α -hidroxilase, ampliando o efeito intra-celular da D_3 , resultando num aumento da expressão de proteínas anti bactérias, como a *cathelicidin* e a *β -defensin*, e da formação de auto fagossomas, que facilitam a eliminação de bactérias. (32,33)

Os mecanismos anteriores permitem que a vitamina D influencie a qualidade de resposta do sistema imune. A insuficiência e a deficiência de vitamina D podem limitar a resposta imune e predispor os indivíduos a doenças infecciosas. De facto, a deficiência de vitamina D está associada a um maior risco de infeção por *Mycobacterium tuberculosis*. (34) .

É importante reconhecer que esta resposta anti bacterial da vitamina D tem sido encontrada noutras células em diversos tecidos, comumente designados de locais barreira, ou seja, a pele, os pulmões e o trato gastrointestinal. (33)

A sinalização mediada pelo VDR mencionada nos parágrafos anteriores promove a imunidade inata e modula a resposta imunitária o que explica a associação entre a deficiência de vitamina D e um aumento da incidência de patologia auto-imune. Uma oportunidade nova e interessante é a possibilidade de utilizar moléculas agonistas de VDR como tratamento para as doenças auto-imunes. (35)

Conclusão

Os tópicos expostos salientam a necessidade de reconhecer os efeitos da vitamina D para além do metabolismo do cálcio. Podemos até interpretar os efeitos da vitamina D como uma hormona que não só se relaciona com a PTH e a calcitonina, mas também com a regulação do sistema imunitário.

A nível músculo-esquelético, a vitamina D parece beneficiar as duas estruturas principais: o osso e o músculo. Permite igualmente aumentar a quantidade de cálcio absorvido pelo enterócito, diminuindo a secreção de PTH.

Esta vitamina parece beneficiar o sistema cardiovascular em três vertentes: diminui a proliferação do músculo liso nas artérias, diminui a secreção de PTH e regula ligeiramente o SRAA. Estes efeitos irão diminuir o risco de desenvolver CVD. Existe uma forte associação entre diabetes e vitamina D; a evidência, porém, não distingue se esta associação é causada por interações entre a Vitamina D e o pâncreas ou se os comportamentos de risco para a deficiência de vitamina D são semelhantes aos comportamentos de risco para desenvolver diabetes.

O sistema imunitário tem uma relação forte com a vitamina D. As células APC possuem 1α -hidroxilase, que permite a transformação da vitamina D₃ para vitamina D₄ que, por sua vez, leva a um aumento da maquinaria celular antibacteriana.

A relação entre as neoplasias malignas e a deficiência da vitamina D ainda está em aberto. Estudos recentes evidenciam uma associação forte entre o défice de vitamina D e dois carcinomas: o da próstata e o cólon-rectal. Para existir este efeito benéfico, são necessárias dosagens de vitamina D superiores às normalmente usadas.

Em suma, a deficiência da vitamina D, que é cada vez mais dominante na população geriátrica, é um obstáculo ao envelhecimento saudável.

É importante atrair mais atenção para este problema, porque, com o aumento da esperança média de vida, os efeitos negativos da deficiência D serão mais proeminentes.

Cabe, então, não só aos médicos estarem atentos e atualizados, mas também às diversas instituições, a fim de saber abordar e resolver esta deficiência nutricional na sua comunidade.

Agradecimentos

Agradeço com a minha maior admiração ao Professor Doutor Manuel Teixeira Veríssimo por me incutir o interesse pela área da geriatria e por me orientar esta tese de mestrado num ano decisivo da minha vida. Sempre pronto a responder a qualquer dúvida e adicionando sugestões, muito obrigado!

Agradeço aos meus pais, João Costa e Mariana de Fátima Rijo, pelo seu infinito amor e dedicação, sem eles nunca me teria interessado pelo mundo maravilhoso da arte médica.

Agradeço à minha colega Beatriz por me ensinar a utilizar o programa Mendeley.

Por fim agradeço a colega Daniela Sousa por me ajudar a navegar os obstáculos do 6º ano de medicina.

Referências

1. Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D. *Dermatoendocrinol* [Internet]. 2013 Jan 27 [cited 2017 Mar 7];5(1):51–108. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24494042>
2. Seamans KM, Cashman KD. Existing and potentially novel functional markers of vitamin D status: a systematic review. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2009 Jun 1 [cited 2017 Feb 12];89(6):1997S–2008S. Available from: <http://www.ajcn.org/cgi/doi/10.3945/ajcn.2009.27230D>
3. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. Mc Graw Hill; 2016. 11437 p.
4. Cesari M, Incalzi RA, Zamboni V, Pahor M. Vitamin D hormone: a multitude of actions potentially influencing the physical function decline in older persons. *Geriatr Gerontol Int* [Internet]. 2011 Apr [cited 2017 Mar 28];11(2):133–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21134097>
5. Lanske B, Razzaque MS. Vitamin D and aging: old concepts and new insights. *J Nutr Biochem* [Internet]. 2007 Dec [cited 2017 Feb 9];18(12):771–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17531460>
6. Santos MJ, Fernandes V, Garcia FM. Carência de Vitamina D numa População Hospitalar: Uma Fotografia pela Perspetiva Laboratorial Vitamin D Insufficiency in a Hospital Population: A Photograph from the Laboratory Perspective. 2014 [cited 2017 Mar 25]; Available from: www.actamedicaportuguesa.com

7. Gallagher JC. Vitamin D and aging. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2013 Jun [cited 2017 Mar 29];42(2):319–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23702404>
8. Black LJ, Seamans KM, Cashman KD, Kiely M. An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Vitamin D Food Fortification. *J Nutr* [Internet]. 2012 Jun 1 [cited 2017 Feb 12];142(6):1102–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22513988>
9. Kennel KA, Drake MT, Hurley DL. Vitamin D deficiency in adults: when to test and how to treat. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2010 Aug [cited 2017 Mar 29];85(8):752-7-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20675513>
10. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2011 Jul [cited 2017 Mar 29];96(7):1911–30. Available from: <http://press.endocrine.org/doi/10.1210/jc.2011-0385>
11. Alshahrani F, Aljohani N. Vitamin D: deficiency, sufficiency and toxicity. *Nutrients* [Internet]. 2013 Sep 13 [cited 2017 Feb 19];5(9):3605–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24067388>
12. von Hurst PR, Stonehouse W, Kruger MC, Coad J. Vitamin D supplementation suppresses age-induced bone turnover in older women who are vitamin D deficient. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2010 Jul [cited 2017 Feb 25];121(1–2):293–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20304051>
13. Wicherts IS, van Schoor NM, Boeke AJP, Visser M, Deeg DJH, Smit J, et al. Vitamin D

- Status Predicts Physical Performance and Its Decline in Older Persons. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2007 Jun [cited 2017 Feb 26];92(6):2058–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17341569>
14. Wintermeyer E, Ihle C, Ehnert S, Stöckle U, Ochs G, de Zwart P, et al. Crucial Role of Vitamin D in the Musculoskeletal System. *Nutrients* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2017 Feb 26];8(6):319. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27258303>
 15. World Health Organization. WHO Global report on falls Prevention in older Age. 2007.
 16. Estatística IN de. Estatísticas da Saúde [Internet]. 2014 [cited 2017 Feb 28]. Available from: https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_publicacoes&PUBLICACOESpub_bou=257465095&PUBLICACOESmodo=2
 17. Giallauria F, Milaneschi Y, Tanaka T, Maggio M, Canepa M, Elango P, et al. Arterial stiffness and vitamin D levels: the Baltimore longitudinal study of aging. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2012 Oct [cited 2017 Mar 3];97(10):3717–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22767638>
 18. Lim S, Shin H, Kim MJ, Ahn HY, Kang SM, Yoon JW, et al. Vitamin D Inadequacy Is Associated with Significant Coronary Artery Stenosis in a Community-Based Elderly Cohort: The Korean Longitudinal Study on Health and Aging. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2012 Jan [cited 2017 Mar 3];97(1):169–78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22013101>
 19. Snijder MB, Lips P, Seidell JC, Visser M, Deeg DJH, Dekker JM, et al. Vitamin D status and parathyroid hormone levels in relation to blood pressure: a population-based study in older men and women. *J Intern Med* [Internet]. 2007 Jun [cited 2017 Mar 4];261(6):558–

65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17547711>
20. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and Human Health: Lessons from Vitamin D Receptor Null Mice. *Endocr Rev* [Internet]. 2008 Oct [cited 2017 Mar 28];29(6):726–76. Available from: <https://academic.oup.com/edrv/article-lookup/doi/10.1210/er.2008-0004>
21. Prentice A, Goldberg GR, Schoenmakers I. Vitamin D across the lifecycle: physiology and biomarkers. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2008 Aug [cited 2017 Mar 31];88(2):500S–506S. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18689390>
22. Mitri J, Muraru MD, Pittas AG. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2011 Sep 6 [cited 2017 Mar 11];65(9):1005–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21731035>
23. Moukayed M, Grant WB. Molecular link between vitamin D and cancer prevention. *Nutrients* [Internet]. 2013 Sep 30 [cited 2017 Mar 5];5(10):3993–4021. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24084056>
24. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact* [Internet]. 2006 Mar 10 [cited 2017 Mar 5];160(1):1–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16430879>
25. Ben-Shoshan M, Amir S, Dang DT, Dang LH, Weisman Y, Mabweesh NJ. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ (Calcitriol) inhibits hypoxia-inducible factor-1/vascular endothelial growth factor pathway in human cancer cells. *Mol Cancer Ther* [Internet]. 2007 Apr 3 [cited 2017 Mar 5];6(4):1433–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17431122>

26. Ng K, Meyerhardt JA, Wu K, Feskanich D, Hollis BW, Giovannucci EL, et al. Circulating 25-Hydroxyvitamin D Levels and Survival in Patients With Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008 Jun 20 [cited 2017 Mar 6];26(18):2984–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18565885>
27. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2007 Jun [cited 2017 Mar 6];85(6):1586–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17556697>
28. Lappe JM, Heaney RP. Why randomized controlled trials of calcium and vitamin D sometimes fail. *Dermatoendocrinol* [Internet]. 2012 Apr 27 [cited 2017 Mar 6];4(2):95–100. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22928064>
29. Garland CF, French CB, Baggerly LL, Heaney RP. Vitamin D supplement doses and serum 25-hydroxyvitamin D in the range associated with cancer prevention. *Anticancer Res* [Internet]. 2011 Feb [cited 2017 Mar 6];31(2):607–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21378345>
30. Christakos S, Hewison M, Gardner DG, Wagner CL, Sergeev IN, Rutten E, et al. Vitamin D: beyond bone. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2013 May [cited 2017 Mar 4];1287(1):45–58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23682710>
31. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-Like Receptor Triggering of a Vitamin D-Mediated Human Antimicrobial Response. *Science* (80-) [Internet]. 2006 Mar 24 [cited 2017 Mar 5];311(5768):1770–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16497887>

32. White JH. Vitamin D metabolism and signaling in the immune system. *Rev Endocr Metab Disord* [Internet]. 2012 Mar 16 [cited 2017 Mar 5];13(1):21–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21845364>
33. Hewison M. Antibacterial effects of vitamin D. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2011 Jun 25 [cited 2017 Mar 4];7(6):337–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21263449>
34. Huang S-J, Wang X, Liu Z-D, Cao W-L, Han Y, Ma A-G, et al. Vitamin D deficiency and the risk of tuberculosis: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2016 Dec [cited 2017 Mar 5];Volume11:91–102. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28096657>
35. Adorini L, Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nat Clin Pract Rheumatol* [Internet]. 2008 Aug 1 [cited 2017 Mar 31];4(8):404–12. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/ncprheum0855>