

TECNOLOGIA*
E SINERGIA
NA PREVENÇÃO
E TRATAMENTO
DA HIPOVITAMINOSE**1-3



MONOGRAFIA

inpruvDK[®]
colecalfiferol +
menaepthenona

inpruvD[®]
colecalfiferol

* Tecnologia Microcaps.

** Indicado para o tratamento: desmineralização óssea, osteoporose, raquitismo, osteomalácia e prevenção de quedas e fraturas em idosos.

Referências bibliográficas: 1. Iraj B, *et al.* Vitamin D Deficiency, Prevention and Treatment. *Int. J. Prev. Med.* 2012 Oct; 3(10):733-736. 2. Bulas de INPRUV D e INPRUV DK. 3. Simes DC, Viegas CSB, Araújo N, *et al.* Vitamin K as a diet supplement with impact in human health: current evidence in age - related diseases. *Nutrients* 2020; 12: 138.

Introdução: _____ **04**

Capítulo 1: _____ **05**

Vitamina D: Epidemiologia e importância - Dr. Ben Hur

Capítulo 2: _____ **08**

Fisiologia da Vitamina D - Dr. Sergio Setsuo Maeda

Capítulo 3: _____ **10**

Tratamento com Vitamina D - Dr. Charles Helder

Capítulo 4: _____ **12**

Cálcio e Vitamina D: Evidências científicas - Dr. Claudio Mancini

Capítulo 5: _____ **16**

Vitamina K2 - Dra. Perola Plaper

INTRODUÇÃO

Dr. Caio Gonçalves de Souza | CRM: 87071-SP

Médico ortopedista; Doutor em Ciências pela Universidade de São Paulo; Médico do ambulatório de osteometabolismo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

A importância da vitamina D no metabolismo ósseo já é bem conhecida pela classe médica. Sabemos que sua insuficiência e deficiência acaba por facilitar a existência de problemas ósseos a longo prazo, como a **osteoporose**. Além disto, patologias como **raquitismo e osteomalácia** também tem sua etiologia ligada a ela.

Já há mais de uma década, muitos autores passaram a prestar atenção em uma outra substância, a **vitamina K2**. Inicialmente no Japão, mas depois sendo pesquisada por todo o mundo, ela mostrou algum **efeito sinérgico com a vitamina D**, além de uma ação própria na **prevenção da osteoporose**, o que a torna bem interessante.

Estas evidências nos levaram a buscar produtos que não só possuíssem a vitamina D na sua composição, principalmente em doses altas, que são mais efetivas, mas também associar a ele a vitamina K2, que consegue “direcionar” o Cálcio que é absorvido no intestino, facilitando sua deposição no tecido ósseo, e não nas artérias.

Desejo a todos uma boa leitura.

CAPÍTULO 1: Vitamina D: Importância e Epidemiologia

Dr. Ben-Hur Albergaria | CRM-ES: 3775

Professor de Epidemiologia Clínica da Universidade Federal do Espírito Santo (UFES); Vice-Presidente da Comissão Nacional de Osteoporose da Febrasgo (Federação Brasileira das Associações de Dinecologia e Obstrecia)

Introdução

A vitamina D é uma molécula antiga que já existia nos organismos unicelulares iniciais e deve ter desempenhado um papel na proteção do DNA de espécies de fito ou zooplâncton contra a abundante radiação Ultra Violeta B (UV-B) durante a evolução da vida há mais de 500 milhões de anos.¹ O sistema endócrino da vitamina D, então, tornou-se operacional no momento da transição de peixes cartilagosos para peixes ósseos, sendo este sistema posteriormente bem conservado, mesmo em primatas. Os primeiros ancestrais humanos na África certamente tiveram muita exposição à radiação UV-B e, portanto, produziram uma quantidade bastante grande de vitamina D em sua pele.² Os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D (25OHD) em seres humanos que vivem hoje em ambientes semelhantes, como a tribo Masai e Hadzabe, e em crianças e adultos na África do Sul e Gâmbia são cerca de 30-45 ng/mL e, provavelmente, são semelhantes à situação descrita como “o modelo de ingestão primitiva”.³ Portanto, **vários autores concluem que esses níveis seriam os desejáveis de 25OHD para uma saúde esquelética e extra-esquelética ideal.**^{4,5}

Importância da Vitamina D

Embora o reconhecimento de raquitismo e doenças osteomusculares relacionadas remontem a 3 ou 4 séculos atrás, suas causas subjacentes eram amplamente desconhecidas até a identificação em 1922 do secosteróide que conhecemos como vitamina D.⁶ O interesse nessa vitamina aumentou lentamente ao longo dos anos, mas literalmente explodiu com **a descoberta do caminho de ativação da vitamina D para a 25-hidroxivitamina no fígado e para o próprio produto ativo, a 1,25-di-hidroxivitamina D, no rim e seu papel fundamental na homeostase do cálcio e fósforo.** Além disto, os avanços na avaliação bioquímica dos metabólitos da vitamina D, a apreciação de que esses níveis têm importância fundamental nos objetivos terapêuticos em uma variedade de doenças ósseas metabólicas e a ligação a aspectos extra-esqueléticos da ação da **vitamina D contribuíram para o entendimento atual da vitamina D ativada como hormônio pleotrópico que parece ter um papel fisiológico potencial em todos os tecidos humanos.**²

A deficiência nutricional de vitamina D causa mineralização insuficiente e raquitismo nas crianças em crescimento ou osteomalácia no adulto, quando as linhas epifisárias já se fecharam. Esta é a doença clássica relacionada à vitamina D.⁷ **O metabólito ativo da vitamina D 1,25-di-hidroxivitamina D [1,25(OH)2D] estimula a absorção de cálcio e fosfato do intestino e os disponibiliza para mineralização óssea.** Na deficiência leve ou moderada de vitamina D, uma con-

centração sérica mais baixa de cálcio causa estimulação das glândulas paratireóides. O aumento do hormônio da paratireóide no soro (PTH) aumenta a conversão da 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] em 1,25(OH)2D como mecanismo compensatório. No entanto, o aumento do PTH aumenta a reabsorção óssea. **Dessa forma, a deficiência de vitamina D também pode causar perda óssea e contribuir para a patogênese da osteoporose.**⁸

O raquitismo e a osteomalácia estão associados à fraqueza muscular, e recentemente ficou claro que a deficiência de vitamina D leve e moderada pode estar associada à diminuição do desempenho físico e a quedas⁹. Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que o 1,25(OH)2D tem muitas outras ações, como **estimular o desenvolvimento do sistema imunológico, diminuir a proliferação e estimular a diferenciação de muitos tipos celulares, estimular a liberação e o aumento da sensibilidade à insulina**.¹⁰⁻¹² **Assim, nos últimos anos, a deficiência de vitamina D tem sido associada a doenças auto-imunes como diabetes mellitus tipo 1 e esclerose múltipla, doenças infecciosas como tuberculose, diabetes mellitus tipo 2, doenças cardiovasculares, vários tipos de câncer e depressão.**¹³⁻¹⁵

Epidemiologia e Grupo de Risco

O status de vitamina D em um indivíduo depende de numerosos fatores genéticos, de estilo de vida e geográficos que incluem idade, sexo, pigmentação da pele, exposição à luz solar, latitude, uso de filtro solar, hábitos alimentares e ingestão de suplementos.¹⁶ É melhor medido pela concentração sérica dos níveis de 25-hidroxivitamina D.⁸ Embora níveis de 25(OH)D abaixo de 10 ng/mL tenham sido associados a distúrbios do metabolismo ósseo e sejam usados para indicar deficiência grave de vitamina D, **o limiar para definir reservas adequadas de vitamina D em humanos não foi claramente estabelecido.**¹⁷ **O Instituto de Medicina dos Estados Unidos sugeriu, por exemplo, que aproximadamente 97,5% da população em todas as faixas etárias atendam aos requisitos de vitamina D, possuindo valores séricos de 25(OH)D superiores a 20ng/mL.**¹⁸ No entanto, outros consideram adequados valores de 25(OH)D de 30 ng/mL ou mais altos.¹⁹

No Brasil, uma comissão composta por especialistas do Departamento de Metabolismo Ósseo da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo (SBEM) e da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica (SBPC) desenvolveram recomendações em relação aos valores ideais da 25(OH)D para a população, que deveriam ser estratificados de acordo com a idade e as características clínicas individuais: acima de 20 ng/mL é o valor desejável para população saudável (até 60 anos); entre 30 e 60 ng/mL é o valor recomendado para grupos de risco.²⁰

Independentemente da ausência de um critério absoluto para suficiência de vitamina D, a deficiência e insuficiência de vitamina D é um problema de saúde global.²¹ Estima-se que aproximadamente 30% e 60% das crianças e adultos em todo o mundo sejam deficientes em vitamina D e insuficientes, res-

pectivamente.²² A hipovitaminose D é um problema de saúde também no Brasil, que apresenta também uma elevada prevalência de hipovitaminose na população.²³ **De forma geral, em várias regiões do Brasil, os estudos indicam valores subótimos de vitamina D, verificando-se taxas de prevalência de hipovitaminose D entre 33% a 73% quando se considera níveis de vitamina D < 30 ng/mL e de 4% a 63% com níveis < 20 ng/mL em diversas faixas etárias.**²³

Nestes estudos, os grupos de risco mais afetados são:

- Idosos – acima de 60 anos;
- Indivíduos que não se expõem ao sol ou que tenham contraindicação à exposição solar;
- Indivíduos com fraturas ou quedas recorrentes;
- Gestantes e lactantes;
- Osteoporose (primária e secundária);
- Doenças osteometabólicas, tais como raquitismo, osteomalácia, hiperparatireoidismo;
- Doença renal crônica;
- Síndromes de má-absorção, como após cirurgia bariátrica e doença inflamatória intestinal;
- Uso de medicações que possam interferir com a formação e degradação da vitamina D, tais como:
 - terapia antirretroviral, glicocorticoides e anticonvulsivantes.²³

Conclusão

Com todas as evidências crescentes de uma ampla variedade de benefícios à saúde associados à vitamina D, nossa meta deve ser obter status de suficiência desta vitamina em todos os pacientes. Em nosso meio, **a forma mais disponível de vitamina D para tratamento e suplementação é o colecalciferol ou vitamina D3. Para pacientes com osteoporose e risco de fraturas aumentado, recomenda-se que as concentrações de 25(OH)D se mantenham acima de 30 ng/mL para benefícios plenos sobre a prevenção do hiperparatireoidismo secundário, diminuição do risco de quedas e para melhor impacto sobre a densidade mineral óssea.**²³ Atualmente existe grande interesse na pesquisa dos efeitos extraesqueléticos da vitamina D devido a estudos observacionais terem mostrado associação entre baixas concentrações de vitamina D com diversos desfechos com mortalidade, complicações cardiovasculares, diabetes, câncer, doenças autoimunes, função cognitiva, entre outros e, embora no momento ainda não seja possível comprovar uma relação causa-efeito nestes cenários²², certamente obter suficiência de vitamina D nestas situações também é uma meta desejável, segura e custo-efetiva.

CAPÍTULO 2: Fisiologia da Vitamina D

Dr. Sergio Setsuo Maeda | CRM-SP: 94164

Médico-assistente da disciplina de Endocrinologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP)

Embora seja denominada vitamina, conceitualmente se trata de um pré-hormônio. Juntamente com o paratormônio (PTH), atuam como **importantes reguladores da homeostase do cálcio e do metabolismo ósseo**. Pode ser obtida a partir de fontes alimentares, por exemplo, óleo de fígado de bacalhau e peixes gordurosos (salmão, atum, cavala), ou através da síntese cutânea endógena, que representa a principal fonte desta “vitamina” para a maioria dos seres humanos. A vitamina D pode ser encontrada sob as formas de ergocalciferol (vitamina D₂) e de colecalciferol (vitamina D₃). A vitamina D₂ pode ser obtida a partir de leveduras e plantas.^{24,25}

Na pele, o precursor é o 7-deidrocolesterol (7-DHC) que durante a exposição solar, sofre uma fragmentação fotoquímica para originar o pré-colecalciferol (vitamina D₃) pela ação dos fótons UVB na epiderme. Segue-se uma isomerização dependente da temperatura, que converte este intermediário em colecalciferol, que é transportado para o fígado pela DBP (proteína ligadora da vitamina D), onde ocorre uma hidroxilação do carbono 25, pela enzima CYP27B1, levando a formação de 25 hidroxivitamina D (25(OH)D), por um processo que não é estritamente regulado, já que ocorre sem controle, e que depende da combinação de suplementos cutâneos e dietéticos da vitamina D.^{24,25}

A seguir, a 25(OH)D é transportada para os rins pela DBP, onde ocorre a conversão em calcitriol ou 1,25 diidroxivitamina D [1,25(OH)₂D], que é o metabólito mais ativo e é responsável por estimular a absorção de cálcio e fosfato pelo intestino. A hidroxilação no rim é estimulada pelo PTH e suprimida pelo fósforo e pelo FGF-23. Sua produção é controlada estreitamente por retroregulação, de modo a influenciar sua própria síntese através da diminuição da atividade da 1 α -hidroxilase. Este mecanismo reflete uma ação direta da 1,25(OH)₂D nos rins; porém, ainda há uma ação inibitória sobre a produção de PTH nas paratiroides.^{24,25} A 1 α -hidroxilase também pode ser encontrada em outras células e tecidos, tais como pele, próstata, mama, intestino, pulmão, célula β pancreática, monócito e células da paratiroide. A 1,25(OH)₂D também pode ser sintetizada localmente por estas células e tecidos.^{24,25}

O receptor da vitamina D (VDR) pertence à superfamília dos receptores nucleares dos fatores reguladores da transcrição dos hormônios esteróides, ácido retinóico, hormônio tireoideano e vitamina D. Após a ligação da 1,25(OH)₂D com o VDR, este interage com o receptor do ácido retinóico, formando um complexo heterodimérico (RXR-VDR) que, por sua vez, se liga a sequências específicas do DNA, conhecidas como Elemento Responsivo à Vitamina D (VDRE). Os principais órgãos-alvo para a 1,25(OH)₂D são o intestino, o osso, as glândulas paratiroides e o rim. Entretanto, a presença de seus receptores foi demonstrada em vários outros tecidos.^{24,25}

As ações mais conhecidas e estudadas da vitamina D estão relacionadas ao metabolismo ósseo, onde seu papel é crucial. Ela participa da absorção intestinal do cálcio, função muscular, modulação da secreção de PTH e função das células ósseas.^{24,25}

As células da paratiroide expressam a enzima 1 α -hidroxilase, e podem sintetizar a forma ativa, a 1,25(OH)₂D intracelularmente a partir do pool sérico de 25(OH)D. Em situações de hipovitaminose D, a menor síntese intracelular leva um hiperparatiroidismo secundário que está associado a um aumento da reabsorção óssea, apesar dos valores circulantes de 1,25(OH)₂D estarem, em geral normais. Existe correlação inversa entre PTH e 25(OH)D, descrita em crianças e idosos. Diversos valores de corte da 25(OH)D para normalização do PTH foram publicados, sendo que a maioria se concentra entre 28 e 40 ng/mL.^{24,25} **Outras causas de hiperparatiroidismo secundário também devem ser investigadas, como a insuficiência renal crônica (clearance de creatinina abaixo de 60 ml/min), hipercalcúria, medicações (bisfosfonatos e denosumab), síndrome da fome óssea e as síndromes de má absorção de cálcio e vitamina D.**²⁶

A absorção de cálcio pelo intestino é dependente da ação da vitamina D ativa no duodeno, através de um processo saturável transcelular, cujo estímulo leva à síntese de proteínas como a calbindina-D_{9k} (CaBP-9k) e o canal apical epitelial TRPV6. Entretanto, há evidências de que o transporte não saturável que ocorre com parte da absorção de cálcio no íleo humano também tem influência da vitamina D.²⁴

Em uma metanálise dos principais estudos de intervenção para osteoporose; Bischoff-Ferrari e colaboradores apontaram que valores de concentração sérica de 25(OH)D acima de 30 ng/mL como os mais benéficos para a saúde óssea, aqui representada por uma melhor densidade mineral óssea (DMO) e redução do risco de quedas e fraturas osteoporóticas, de fêmur e não-vertebrais.²⁷

CAPÍTULO 3:

Tratamento da deficiência da vitamina D: lições para prática clínica

Prof. Dr. Charlles Helden de Moura Castro | CRM-SP: 76.801

Reumatologista, Professor-adjunto da disciplina de Reumatologia da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo (EPM-UNIFESP)

A vitamina D tem participação fundamental na homeostase do cálcio e na saúde musculoesquelética. A vitamina D é um pré-hormônio sintetizado na pele pela ação dos raios ultravioleta (UV). Uma vez produzida, a pré-vitamina D forma homodímeros em aproximadamente 24 horas, transformando-se em vitamina D (colecalfiferol).²⁸ A maior parte da vitamina D em nosso organismo provém da foto-conversão na pele (70%), enquanto o restante é adquirido da dieta. Quando ingerida, a vitamina D é absorvida no intestino delgado, incorporada a quilomicrons e levada por eles ao fígado. A partir de então, segue-se a mesma via da forma sintetizada pela pele.²⁹ Em indivíduos saudáveis, a deficiência de vitamina D mais frequentemente resulta de exposição reduzida ao sol, diminuição da ingestão alimentar ou de capacidade reduzida para sintetizar vitamina D (indivíduos de pele escura, envelhecimento, ou uma combinação desses fatores).^{30,31}

O colecalfiferol é armazenado no fígado e convertido pela enzima 25-hidroxilase a 25(OH)D (calcidiol), seu principal metabólito circulante. A 25(OH)D é convertida, nas mitocôndrias dos túbulos contorcidos proximais dos rins, pela enzima 1 α -hidroxilase, em 1,25(OH)₂D (calcitriol), o principal metabólito ativo da vitamina D. No trato gastrointestinal, a 1,25(OH)₂D estimula a absorção de cálcio e, nos ossos, estimula a atividade osteoblástica e osteoclástica, aumentando a síntese de fosfatase alcalina óssea e de osteocalcina. Sua falta é responsável por retardo na mineralização óssea (raquitismo e osteomalácia).^{30,31}

A prevalência de hipovitaminose D é alta em pacientes com osteoporose, particularmente entre aqueles que sofreram fratura de quadril.³² **A vitamina D desempenha papel importante na absorção intestinal de cálcio, na saúde óssea, na performance muscular, no equilíbrio e no risco de quedas.**³³

A maioria dos medicamentos aprovados para o tratamento da osteoporose, como os bisfosfonatos, é licenciada em associação à suplementação de cálcio e vitamina D.³⁴ Os ensaios clínicos utilizados para aprovação de registro desses fármacos quase sempre suplementaram os participantes com cálcio e vitamina D, independentemente de receberem placebo ou tratamento ativo.³⁵ A ingestão alimentar é difícil de avaliar com precisão e, em muitos casos, o meio mais simples de garantir a adequação do cálcio e vitamina D ao prescrever medicamentos anti-fratura é prescrever a suplementação adjuvante.³⁴ Em pacientes com osteoporose a baixa adesão ou a falta de suplementação de cálcio e vitamina D estão associados a falha do tratamento.^{33,36}

A recomendação atual para o manejo da osteoporose da pós-menopausa inclui uma ingestão diária de cálcio entre 800 e 1200 mg e ingestão proteica adequada, idealmente através de produtos lácteos. Doses diária de 1000 a 2000 UI de colecalfiferol devem ser recomendadas para mulheres na pós-menopausa com elevado risco de fraturas.^{37,38}

É aconselhável medir os níveis séricos de 25(OH)D nos pacientes com risco de deficiência (idosos, gestantes e lactentes; pacientes com sarcopenia, presença de doenças crônicas e ou uso de medicamentos que interferem no metabolismo ósseo, síndromes de má-absorção como cirurgia bariátrica e câncer), e especialmente nos pacientes com osteoporose, fraturas ou doenças osteometabólicas.³³ Indivíduos com contraindicação para exposição solar também devem ser considerados para avaliação do *status* da vitamina D.³³ A dose de vitamina D necessária para corrigir a deficiência varia entre os indivíduos, e doses superiores a 1.000 UI ou até 4.000 UI de vitamina D por dia podem ser necessárias, especialmente em obesos, após cirurgia bariátrica, indivíduos afrodescendentes e receptores de transplantes.^{33,39}



As recomendações mais recentes sugerem que homens e mulheres com idades entre 50 e 70 e aqueles com 70 ou mais anos requerem pelo menos 800 UI de vitamina D por dia, respectivamente, para maximizar a saúde óssea e a função muscular.

Para indivíduos com 65 anos ou mais, os dados sugerem que 800 UI de vitamina D por dia é benéfico para redução do risco de quedas e para a prevenção das fraturas.^{37,39} Por outro lado, para elevar os níveis séricos da 25(OH)D acima de 30 ng/mL pode exigir pelo menos 1.000-2.000 UI de vitamina D suplementar por dia.³³



A gestação e lactação representam cenários de elevada demanda por cálcio e vitamina D. Mulheres gestantes e lactantes requerem pelo menos 600 UI de vitamina D por dia para a saúde da mãe, feto e lactente. Por outro lado, as recomendações reconhecem que doses de pelo menos 1.000-2.000 UI de vitamina D por dia são necessárias para atingir níveis séricos da 25(OH)D acima de 30 ng/mL.³³

As doses de vitamina D recomendadas para a prevenção e o tratamento da hipovitaminose D variam de acordo com a faixa etária e o *status* clínico. Para bebês e crianças de 0 a 1 ano com deficiência de vitamina D, o tratamento recomendado consiste de doses diárias de 2000 UI de vitamina D ou doses semanais de 50.000 UI de vitamina D durante 6 semanas com a meta de atingir um nível sérico de 25(OH)D acima de 30 ng/mL, seguidas de doses de manutenção com 400-1.000 UI de vitamina D por dia.³³



Para crianças de 1 a 18 anos com deficiência de vitamina D, o tratamento recomendado deve ser 2000 UI de vitamina D por dia ou 50.000 UI de vitamina D por semana durante pelo menos 6 semanas para obter níveis séricos de 25(OH)D acima de 30 ng/mL, seguido por terapia de manutenção com 600-1000 UI de vitamina D por dia.³³

Os adultos com insuficiência ou deficiência de vitamina D (25OHD sérica entre 20 e 29 ou <20 ng/mL, respectivamente) devem ser tratados com dose de ataque de 50.000 UI semanais de vitamina D ou doses diárias equivalentes de 6.000 UI de vitamina D durante 8 semanas, com o objetivo de atingir um nível sanguíneo de 25(OH)D acima de 30 ng/mL. Atingida a suficiência com níveis adequados de 25(OH)D, as doses de ataque devem ser seguidas indefinidamente por doses de manutenção que variam de 1.000-2.000 UI/dia.^{33,40}



Em pacientes obesos, pacientes com síndromes de má-absorção e pacientes em uso de medicamentos que afetam o metabolismo da vitamina D, são recomendadas doses mais altas (duas a três vezes maiores; pelo menos 6.000-10.000 UI de vitamina D por dia) para tratar a deficiência de vitamina D e manter níveis de 25(OH)D acima de 30 ng/mL, seguidas por terapia de manutenção com 3.000-6.000 UI de vitamina D por dia.³³

O reconhecimento precoce e o tratamento adequado da deficiência da vitamina D são importantes para minimizar os desfechos esqueléticos negativos. A suplementação adequada e combinada do cálcio e da vitamina D é reconhecidamente segura e associa-se a redução significativa do risco de quedas e fraturas.^{33,37,39}

CAPÍTULO 4:

Cálcio e Vitamina D: Evidências científicas

Claudio Mancini, MD | CRM-MS: 3.751 / TEOT: 7.354

Título de Especialista em Ortopedia e Traumatologia pela Sociedade Brasileira de Ortopedia e Traumatologia (SBOT); Ex-presidente da Associação Brasileira Ortopédica de Osteometabolismo (ABOOM); Ex-presidente da SBOT/MS; Título em Densitometria Óssea pelo Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR)

O cálcio apresenta um importante fator na fisiologia humana, através de diversas atividades fundamentais no nosso organismo, como ação muscular referente a sua contração, além de constituir os cristais de hidroxiapatita fornecendo a rigidez do tecido ósseo. Quando ocorre uma insuficiência desse mineral poderá desencadear um fator de perda de massa óssea, podendo ocasionar fragilidade óssea e consequentemente o risco aumentado de fraturas.⁴¹

De acordo com o *Food and Nutrition Board of the National Academy of Sciences*, a ingestão diária adequada de cálcio de que um indivíduo necessita, para adultos, homens e mulheres jovens, bem como grávidas e lactantes, é de 1.000 mg a 1.300 mg por dia.⁴² Entretanto, a ingestão de cálcio ainda não está bem estabelecida e varia de acordo com idade, gênero, nível de atividade física, etnia e presença de doenças gastrointestinais.⁴³

A grande maioria dos indivíduos que apresentam quadro de osteopenia e osteoporose não ingere uma quantidade diária adequada de cálcio. Essa situação ficou demonstrada no estudo BRAZOS, realizado no Brasil, em que o consumo do cálcio é em média 400 mg por dia, bem abaixo da ingesta preconizada entre 1.000 mg e 1.300 mg.⁴⁴

A escolha do tipo de cálcio a ser suplementado deve considerar a melhor biodisponibilidade e os menores índices de efeitos colaterais, garantindo a eficácia, a segurança e a adesão ao tratamento.^{45,46}

Diferentes sais de cálcio são utilizados na suplementação, incluindo o carbonato, o fosfato, o citrato, o citrato malato, entre outros; a escolha do tipo de cálcio a ser suplementado deve considerar a melhor biodisponibilidade e os baixos índices de efeitos colaterais, garantindo a eficácia, a segurança e a adesão ao tratamento.⁴⁷

Dentre as opções de sais com cálcio disponíveis no mercado, o carbonato de cálcio é aquele com maior disponibilidade de cálcio, porém com particularidades que dificultam a adesão ao tratamento. Flatulência e constipação são efeitos adversos comuns em seu uso. Além disso, o fato de demandar o uso pós-prandial pode prejudicar a adesão ao medicamento, assim como sua eficácia. Outros efeitos indesejados na ingestão de cálcio inorgânico são vômito, irritação gástrica, obstipação, diarreia e refluxo. **Uma das grandes opções biodisponíveis de cálcio é o cálcio citrato malato, que resulta da combinação de cálcio, ácido cítrico e ácido málico. É resultante de uma tecnologia farmacológica que**

transforma o cálcio elementar em produto orgânico, altamente biodisponível. O cálcio citrato malato apresenta alta absorção e melhor utilização pelo organismo, 48 minimizando os efeitos indesejados no trato gastrointestinal e permitindo maior adesão ao tratamento.^{49,50}

Papel do cálcio na prevenção primária e secundária da fratura

A maior e mais temida consequência da osteoporose é a fratura. As fraturas por osteoporose tem alta morbidade e mortalidade e representam grave problema de saúde pública. Em alguns estudos o efeito da suplementação de cálcio em mulheres após a menopausa, verificaram que a suplementação de carbonato de cálcio foi mais efetiva que o grupo placebo na manutenção da massa óssea e redução de fraturas.⁵¹

Outros **ensaios clínicos de curta duração também demonstraram que a suplementação de cálcio reduz a perda de massa óssea e o risco de fraturas em mulheres pós menopausa.** Uma metanálise que incluiu um total de 1.806 participantes randomizados para suplementação de cálcio ou cálcio conforme ingestão alimentar ao longo de um período de 2 anos mostrou aumentos de densidade óssea da coluna lombar de 1,6%, do quadril 1,6% e do rádio distal de 1,9% no grupo que recebeu suplementos de cálcio.⁵²

Uma análise dos 20 principais ensaios clínicos que avaliaram os efeitos do cálcio em mulheres na pós menopausa também demonstrou que a suplementação de cálcio (500 - 1.200 mg/dia) diminuiu a perda óssea, e as mulheres que receberam suplementação de cálcio tiveram perda óssea a uma taxa de 0,014% ao ano.⁵³

Por outro lado mulheres que não receberam suplementação de cálcio perderam osso à taxa de 1% ao ano.⁵³ Em revisão de vários outros estudos observacionais e de intervenção, esta bem documentado que ambos, o cálcio dietético e os de suplementos de cálcio, reduzem a perda óssea associada ao envelhecimento.⁵⁴

Em relação ao impacto do cálcio à prevenção de fraturas, vários estudos avaliaram o índices de fraturas. Uma metanálise desses estudos verificou que cálcio (*versus* placebo) tendeu a diminuir as fraturas vertebrais, mas não as fraturas não vertebrais.⁵⁵

A avaliação de uma outra metanálise chegou a conclusões semelhantes, mostrando tendência a redução modestas de fraturas não vertebrais e nenhum efeito significativo sobre o risco de fraturas do quadril.⁵⁶

As metanálises que avaliaram a suplementação de cálcio associado à vitamina D mostraram o contrário, ou seja, redução do risco de fraturas não vertebrais, principalmente do quadril.⁵⁷

Suplementação da vitamina D

É essencial para a homeostase de cálcio e fósforo, além de ser necessária para o desenvolvimento e a manutenção das estruturas esqueléticas. Alguns estudos sugerem que **a vitamina D ativa pode prevenir fraturas, não somente pela elevação da absorção intestinal do cálcio, mas também por melhorar a qualidade e/ ou resistência óssea.**⁵⁸

Estudos epidemiológicos tem constatado que uma parcela significativa da população mundial, independente da idade, etnia e localização geográfica, apresenta baixos níveis séricos de vitamina D. Alguns países chegam a apresentar **taxas de deficiência de vitamina D superiores a 50%, como observado no Brasil.**⁵⁹

A presença da vitamina D é bastante reduzida nos alimentos e é produzida principalmente na pele após a exposição solar⁶⁰. Consequentemente a hipovitaminose D acarreta osteomalácia, hiperparatireoidismo secundário e, conseqüentemente, um aumento da reabsorção óssea, favorecendo a perda de massa óssea e o desenvolvimento da osteopenia e osteoporose.^{60,61}

Em relação as necessidades diárias de vitamina D, o *Institute of Medicine* estabeleceu 600 UI por dia para indivíduos entre 1 a 70 anos, aumentando para 800 UI/dia para acima 71 anos ou mais⁶². Entretanto para o controle da osteopenia e tratamento da osteoporose, **a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) bem como a Endocrine Society recomendam que a concentração plasmática de vitamina D, avaliada por meio dos níveis séricos de 25(OH) D, esteja acima de 30 ng/mL.** Por outro lado, para a população saudável, a fim de proporcionar a manutenção de massa óssea, níveis plasmáticos de vitamina D acima de 20 ng/mL são suficientes.⁶³

Valores entre 30 a 60 ng/mL é recomendado para os grupos de risco como: idosos, gestantes, lactantes, pacientes com raquitismo, osteomalácia, osteoporose, hiperparatireoidismo, doenças inflamatórias, doenças auto imunes, doença renal crônica, síndromes de má absorção.⁶³

Evidências da suplementação da vitamina D

Desfechos favoráveis sobre a densidade mineral óssea. A insuficiência e a deficiência da vitamina D resulta em um aumento da reabsorção óssea.⁶⁴

Foi relacionado que a suplementação adequada da vitamina D em pacientes de grupo de risco, diminuiu o risco de quedas e conseqüentemente o risco de fraturas.⁶⁵

Em uma revisão sistemática de metanálise a suplementação da vitamina D reduziu o risco de quedas em indivíduos idosos e institucionalizados em mais de 20%.⁶⁶

Em um estudo realizado em homens e mulheres holandeses acima de 65 anos, estudo (LASA) Estudo Longitudinal do Envelhecimento de Amsterdã, a presença de baixos níveis de vitamina D e elevados níveis de PTH foi associado a um aumento de risco de sarcopenia, superior a 3% em 3 anos de seguimento.^{67,68}

Conclusão

O cálcio é um nutriente essencial a vida, inclusive na idade avançada. As necessidades nutricionais variam entre idade e gênero. A suplementação de cálcio e vitamina D é uma medida preventiva e um componente essencial de qualquer regime terapêutico para a osteoporose. Homens e mulheres precisam ingerir suplementos de cálcio onde a dieta não conseguem suprir de forma adequada para cumprir as metas estabelecidas pelos guidelines existentes, principalmente na população de risco.⁴²

CAPÍTULO 5: VITAMINA K2

Pérola Grinberg Plapler | CRM-SP: 39551

Fisiatra; Mestre e Doutora em Medicina pela Universidade de São Paulo; Diretora da Divisão de Medicina Física (IOT) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

Nas duas últimas décadas, o uso de suplementos nutricionais para a prevenção de doenças aumentou significativamente nos países desenvolvidos. Cálcio e vitamina D são os dois principais suplementos utilizados para alcançar uma melhor saúde óssea. Também há muito interesse na vitamina K, que é mais conhecida por suas funções na coagulação sanguínea, mas também é importante no metabolismo ósseo⁶⁹.

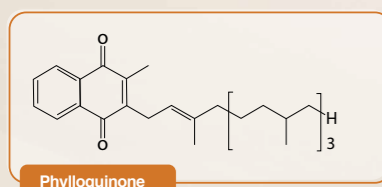
As vitaminas são essenciais para aumentar o bem-estar físico. Não existem dúvidas de que a deficiência de vitaminas pode ter sérias consequências para a saúde.

Vitamina K

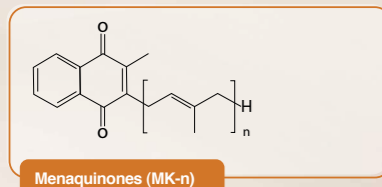
A vitamina K é um micronutriente essencial solúvel em gordura (vitamina lipossolúvel), identificada pela primeira vez em um estudo sobre coagulação sanguínea de Carl Peter Henrik na Dinamarca, em 1929. A letra “K” significa “*Koagulation*”, um termo dinamarquês para coagulação.

O Prêmio Nobel de 1943 em fisiologia ou medicina foi compartilhado pelo pesquisador dinamarquês Henrik Carl Peter Dam (1895-1976) por sua descoberta (original) da vitamina K e pelo americano Edward Adelbert Doisy (1893-1986) por sua descoberta da natureza química da vitamina K.⁷⁰

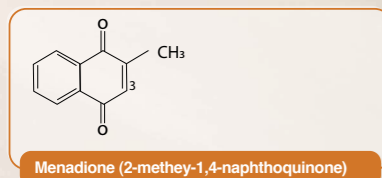
Vitamina K é o termo para uma família de compostos solúveis em gordura que compartilham um anel comum de 2-metil-1,4-naftoquinona, mas diferem na cadeia lateral. As três formas principais são vitamina K1 ou filoquinona (PK), vitamina K2 ou menaquinonas (MKn) e vitamina K3 ou menadiona.⁷¹



A vitamina K pode ser dividida em dois tipos: vitamina K1 e vitamina K2. As menaquinonas (denominadas vitamina K2) diferem estruturalmente da filoquinona (K1) no comprimento e na saturação da cadeia lateral. Elas são encontradas principalmente em produtos de origem animal (alimentos à base de carne e laticínios) e soja fermentada (conhecida como natto, comumente consumida no Japão).^{72,73}



O consumo de alimentos ricos em menaquinona (K2) tende a variar geograficamente. É relatado que os níveis circulantes de menaquinona-7, por exemplo, são mais altos que a filoquinona (K1) em mulheres japonesas, indicando uma maior ingestão dessa forma de vitamina K nessa região.⁷⁴ **Existe um conjunto de evidências que relacionam a escassez de vitamina K2 com o aumento de doenças cardiovasculares, calcificação de partes moles e osteoporose.**^{75,76}



Estrutura bioquímica das principais vitaminas K⁷²

Vitamina K2 e metabolismo ósseo⁸⁶

A vitamina K2 é uma vitamina multifuncional, que ganhou destaque por sua eficácia em **aumentar a formação e a renovação óssea, estimulando a diferenciação dos osteoblastos, aumentando o nível de alguns marcadores de formação óssea (por exemplo, fosfatase alcalina e fator de crescimento semelhante à insulina⁷⁷ e regulando a mineralização da matriz extracelular através da carboxilação de glutamyl Y.⁷⁸** Além disso, a vitamina K2 previne a reabsorção óssea por meio de suas atividades anticatabólicas, diminuindo a diferenciação dos osteoclastos e inibindo a apoptose dos osteoblastos.⁷⁷

A proteína Matrix Gla (MGP), uma proteína Gla extra-hepática amplamente estudada, é sintetizada por condrócitos, osteoclastos e células do músculo liso vascular. De acordo com as descobertas em estudos com animais e humanos, o MGP inibe a calcificação dos meios arteriais e cartilagens, facilitando o metabolismo ósseo normal.⁷⁹

Embora a vitamina K2 impeça a calcificação vascular e a dos tecidos moles, também promove a integração do cálcio no osso. Existem três proteínas dependentes de vitamina K2 no osso: Osteocalcina (também denominada proteína Gla óssea), proteína da matriz Gla e proteína S. O efeito da vitamina K2 na osteocalcina é talvez o mais bem entendido. A osteocalcina é sintetizada pelos osteoblastos durante a fase de mineralização da formação óssea e é essencial para a formação de cristais de hidroxiapatita.⁸⁰

Além disso, **a vitamina K2 também pode suprimir a reabsorção óssea e a osteoclastogênese.**^{81,82}

Estudos *in vitro* e em animais sugeriram que o MK2-4 pode estar associado à regulação da inflamação, estresse oxidativo e apoptose⁸³ os quais podem reduzir a reabsorção óssea. Em um estudo realizado em osteoblastos, observou-se que o MK2-7 suprime a diferenciação de osteoblastos e induz o mRNA da osteocalcina, osteoprotegerina e RANKL.⁸⁴

Gigante *et al.* mostraram que a suplementação com vitaminas MK2-7 e vitamina D em uma combinação de ambos foi capaz de modular a expressão de genes envolvidos na mineralização e na angiogênese, e que **a vitamina MK2-7 aumenta os efeitos da vitamina D nas células-tronco mesenquimais precursoras de osteoblastos.** O estudo revela um efeito novo e potente da vitamina D em associação com a vitamina MK2-7 na indução do desenvolvimento ósseo por células-tronco mesenquimais.⁸⁵

O efeito da vitamina K2 na função osteocitária também foi investigado em alguns estudos *in vitro* e em animais. Dois modelos de ratos osteoporóticos demonstraram que a vitamina K2 melhora os efeitos adversos do tratamento com glicocorticoides e/ou neurectomia ciática na densidade dos osteócitos e na ocupação lacunar e teve um efeito aditivo na porosidade cortical.^{86,87}

Em suma, as evidências atuais sugerem que a vitamina K2 reduz a atividade osteoclástica através de diferentes estratégias e que aplica um efeito anabólico no osso.⁸⁸

inpruvDK[®]

colecalfiferol +
menaepthenona

TECNOLOGIA*
E SINERGIA
NA PREVENÇÃO
E TRATAMENTO
DA HIPOVITAMINOSE**1-3

TECNOLOGIA MICROCAPS

Protege a integridade
do ativo (vitamina D)⁴



7.000 UI
8 comprimidos

50.000 UI
4 comprimidos

AÇÃO SINÉRGICA

da vitamina D₃+K₂ no
MECANISMO ÓSSEO^{1,3}

Potencializa o direcionamento
do cálcio ao osso⁵

1. Vitamina D vai produzir a osteocalcina⁶
2. Vitamina K₂ vai ativar a osteocalcina⁵
3. Osteocalcina fixa o cálcio no tecido ósseo^{3,6}



INDICADO PARA:

Osteoporose
e prevenção de quedas

Referências bibliográficas: 1. Iraj B, *et al.* Vitamin D Deficiency, Prevention and Treatment. *Int J Prev Med.* 2012 Oct; 3(10): 733-736. 2. Bulas INPRUV D e INPRUV DK. 3. Simes DC, Viegas CSB, Araújo N, *et al.* Vitamin K as a diet supplement with impact in human health: current evidence in age - related diseases. *Nutrients* 2020; 12: 138. 4. Informações Técnicas BASF. 5. Schurgers, LJ, *et al.* Role of vitamin K and vitamin K-dependent proteins in Vascular calcification. *Z Kardiol* 2001; 90(suppl 3): 57-63. 6. Hill TR, *et al.* A Vitamin D, Calcium and Leucine-Enriched Whey Protein Nutritional Supplement Improves Measures of Bone Health in Sarcopenic Non-Malnourished Older Adults: The PROVIDE Study. *Calcified Tissue International* (2019) 105:383-391.

* Tecnologia Microcaps.

** Indicado para o tratamento: desmineralização óssea, osteoporose, raquitismo, osteomalácia e prevenção de quedas e fraturas em idosos.

CENTRO DE ATENDIMENTO AO CLIENTE



0800 16 5678
LIGAÇÃO GRATUITA
infomed@apsen.com.br
www.apsen.com.br

WV-000XX - Março/2020.

Material destinado exclusivamente a profissionais de saúde
habilitados para prescrever ou dispensar medicamentos.

