Acesse o arquivo digital pelo smartphone ou tablet

VITAMINA D

E CALCIFICAÇÃO VASCULAR

Francisco Antonio Helfenstein Fonseca
CRM-SP 28.613
Professor Adjunto Livre-Docente da Disciplina de Cardiologia e Coordenador do Setor de Lípides, Aterosclerose e Biologia Vascular da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP

Eurofarma

AltaD colecalciferol

VITAMINA D
E CALCIFICAÇÃO VASCULAR

Francisco Antonio Helfenstein Fonseca

CRM-SP 28.613

Professor Adjunto Livre-Docente da Disciplina de Cardiologia e Coordenador do Setor de Lípides, Aterosclerose e Biologia Vascular da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP.

INTRODUÇÃO

Níveis séricos adequados de vitamina D parecem ser relevantes para várias funções fisiológicas, não apenas para a homeostase óssea, uma vez que sua deficiência tem sido associada ao aumento de doenças cardiovasculares.[1] Em geral, a dieta humana não é rica em vitamina D2 (de origem vegetal), tampouco em vitamina D3 (de origem animal), assim, dependemos bastante da ação dos raios ultravioleta na pele para a formação da vitamina D, que também pode ser reduzida com a idade e o espessamento da pele, particularmente, entre os indivíduos de pele mais escura. A maior parte dos efeitos da vitamina D parece depender do metabólito [1,25 (OH)2D3] que, de fato, atua como um hormônio,

ligando-se com alta afinidade a seu receptor (VDR), expresso em muitos tipos celulares (linfócitos B e T, monócitos, células de vários tecidos e órgãos, incluindo miócitos), o que amplia sua relevância para muito além do metabolismo ósseo.[2] Embora durante o período de estações com maior exposição solar a produção de vitamina D possa estar suprida, nos meses de baixa exposição solar, sua suplementação parece ser necessária para se obter níveis séricos adequados, o que se torna ainda mais relevante para pacientes com doenças crônicas inflamatórias, como doenças reumáticas e renais, diabetes, obesidade e doenças cardiovasculares.[3] Em particular, a deficiência de vitamina D parece associada à doença vascular, incluindo a doença vascular periférica, dado que receptores VDR foram descritos também na parede dos vasos sanguíneos.[1,4]

VITAMINA D E DOENÇA VASCULAR PERIFÉRICA

A doença vascular obstrutiva periférica está associada à alta incidência de complicações cardiovasculares como a doença isquêmica do coração e o acidente vascular cerebral, bem como aos desfechos vasculares periféricos, como a evolução para isquemia crítica, ulcerações, revascularizações de urgência e amputações, que determinam acentuada perda de qualidade de vida e sintomas depressivos.[5,6]

Embora nem todos os estudos avaliando níveis de vitamina D tenham apresentado sua associação à doença arterial periférica, em parte, possivelmente, por diferentes níveis de definição para a vitamina D, alguns importantes estudos observacionais e metanálises sugeriram uma significativa relação desta vitamina com a doença vascular periférica. Como exemplo, estudos de base populacional norte-americanos como o *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III)[7], *Atherosclerosis Risk In Communities* (ARIC)[8] e, ainda, metanálise envolvendo seis estudos[9] encontraram associação entre menores níveis da vitamina D e a doença vascular periférica. Com o avançar da idade, a doença arterial obstrutiva periférica se torna mais frequente, e, de forma concomitante, a queda na função renal contribui para menor formação da vitamina D na forma ativa [1,25 (OH)2D3], estabelecendo um possível elo com a deficiência de vitamina D, além da menor exposição solar destes pacientes.[10] Vários estudos relacionaram também valores menores da vitamina D com maior prevalência de aneurismas de aorta abdominal.[11-13]

VITAMINA D E DOENÇA RENAL CRÔNICA

A vitamina D possui papel central no controle do balanço de cálcio e fósforo na saúde e na doença. Na doença renal crônica, o metabolismo da vitamina D é comprometido pelo agravamento da função renal, trazendo complicações para o metabolismo mineral e ósseo.[14] Entretanto, a metabolização da vitamina D em sua forma ativa [1,25 (OH)2D3] não ocorre exclusivamente nos rins, mas também em outras células como macrófagos e osteoblastos.[15] Contudo, na doença renal crônica, o comprometimento metabólico da vitamina D se associa ao hiperparatireoidismo secundário, agravando as alterações metabólicas. Neste cenário, um peptídeo originado da

medula óssea, fator de crescimento derivado do fibroblasto 23 (FGF23), parece regular o metabolismo da vitamina D no nível renal mesmo antes da real perda funcional deste órgão.[16] Porém, à medida que se agrava a perda da função renal, aumenta o FGF23 e o paratormônio (PTH), o fósforo se eleva e o cálcio se reduz, associando-se estas alterações ao aumento das calcificações vasculares.[17]

Diretriz recente sugere que elevações modestas nos níveis de PTH sejam fisiológicas, mas elevações expressivas e concomitantes à deficiência de vitamina D requerem suplementação, embora seus efeitos em desfechos cardiovasculares ainda necessitem de melhor avaliação.[18] Pacientes renais crônicos exibem calcificação não apenas na íntima vascular, associada à aterosclerose, mas também e de forma exuberante na camada média dos vasos.[19] Além disso, apresentam maior calcificação coronária à medida que piora a função renal, uma condição associada à maior taxa de eventos cardiovasculares.[20]

VITAMINA D E CALCIFICAÇÃO CORONÁRIA

No *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA)[21], um grande estudo observacional de base populacional que avaliou pacientes sem história prévia de doença cardiovascular e envolveu vários grupos étnicos norte-americanos, após um seguimento médio de 11,1 anos, o escore de cálcio basal, obtido por tomografia computadorizada coronária, revelou significativa associação aos desfechos cardiovasculares, tanto em indivíduos com diabetes e síndrome metabólica como na ausência destas condições.

Em estudo transversal[22] envolvendo 180 indivíduos submetidos à tomografia coronária que também tiveram seus níveis de vitamina D mensurados, 6% tinham deficiência (<10 ng/mL), 56% insuficiência (10-30 ng/mL) e os restantes 38%, níveis suficientes (31-100 ng/mL) de vitamina D, conforme a definição usada no estudo. Os níveis de vitamina D foram mais baixos entre os pacientes com doença coronária grave (p=0,004). Pacientes sem sinais de doença coronária tinham em média 30,47 ng/mL para a vitamina D, enquanto nos indivíduos com doença coronária os valores médios de vitamina D foram de 20,98 ng/mL (p<0,001). Foi ainda observada a correlação negativa com o escore de cálcio (-0,21, p=0,005), sendo que os pacientes deficientes em vitamina D tiveram maior escore de cálcio coronário (p<0,001 na comparação entre insuficientes e suficientes).[22]

Em estudo envolvendo angiografia coronária[23], 209 indivíduos com doença coronária e 102 pacientes com coronárias angiograficamente normais foram comparados quanto à gravidade da doença em relação aos níveis de vitamina D. Análise multivariada revelou associação inversa entre os níveis de vitamina D e a gravidade das lesões examinadas pelo escore SYNTAX (beta =-0,396, p<0,001). Além disso, níveis baixos de vitamina D também se associaram à hipertensão arterial e à proteína C reativa.[23] O *Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health* (LURIC) *Study*[24] avaliou 1801 homens com síndrome metabólica indicados para a realização de cinecoronariografia e que tiveram os níveis de vitamina D mensurados. A maioria tinha níveis de vitamina D insuficientes (< 20 ng/mL) e uma menor parte, deficientes (< 10 ng/mL). Ao longo de 7,7 anos de seguimento ocorreram

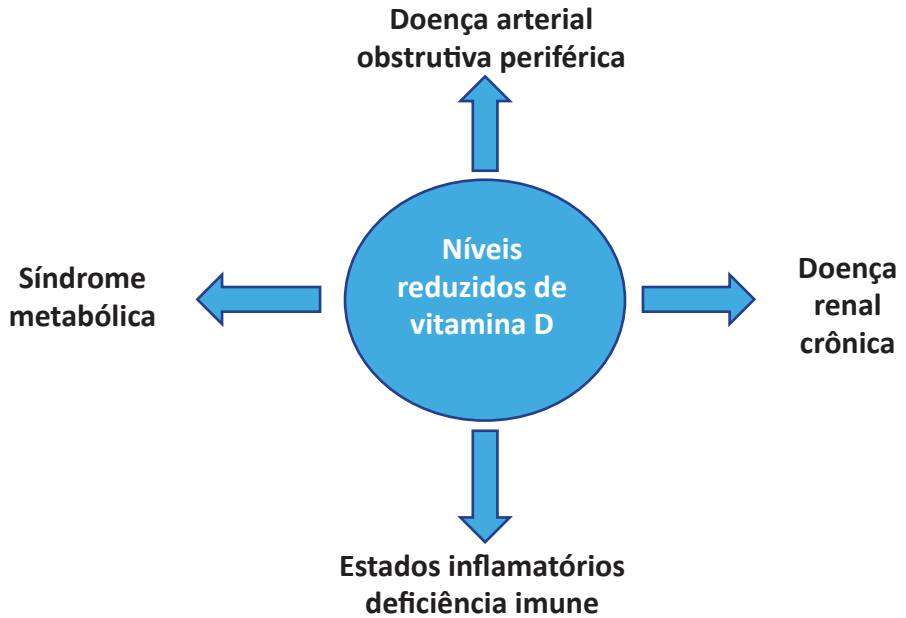
462 mortes, sendo 267 de causa cardiovascular. Níveis ótimos de vitamina D se associaram de maneira substancial à redução de mortalidade total e cardiovascular.

Pacientes com o vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) apresentam elevada prevalência de doença cardiovascular, sendo a exposição a níveis deficientes de vitamina D uma condição independente associada à significativa presença de doença coronária.[25]

Finalmente, a deficiência de vitamina D também parece estar associada ao aumento da atividade inflamatória e imune, um reconhecido componente do risco residual de pacientes com doença cardiovascular.[26,27]

CONCLUSÕES

Diversos estudos sugerem que a deficiência de vitamina D está associada à calcificação vascular periférica ou coronariana. Alguns subgrupos populacionais como pacientes com componentes da síndrome metabólica (hipertensão arterial, alterações glicêmicas), portadores de doença renal crônica ou doença vascular periférica e aqueles com imunodeficiência parecem associados de forma ainda mais robusta às alterações vasculares. A Figura 1 sumariza as principais situações clínicas em que a calcificação vascular está associada a níveis reduzidos de vitamina D.



Adaptado de Van de Luijtgaarden et al. (2012), Rapson et al. (2017), Nsengiyumva et al. (2015), Malik et al. (2017), Moradi et al. 2017) e Lai et al. (2012).

Figura 1. Condições clínicas em que os níveis reduzidos de vitamina D têm sido associados à maior calcificação vascular.[4,8,9,21,22,25] Níveis mais reduzidos (deficiência) possuem associação ainda mais robusta do que níveis insuficientes da vitamina D.[22] Alguns subgrupos populacionais, como os destacados na figura, parecem ter os estados de deficiência ou insuficiência associados de maneira mais robusta à calcificação vascular.

REFERÊNCIAS

1. Bendik I, Friedel A, Roos FF, et al. Vitamin D: a critical and essential micronutriente for human health. Front Physiol. 2014 Jul; 5:248.
2. Carlberg C. The physiology of vitamin D – far more than calcium and boné. Front Physiol. 2014 Sep; 5:335.
3. Wobke TK, Sorg BL, Steinhilber D. Vitamin D in inflammatory diseases. Front Physiol. 2014 Jul; 5:244.
4. Van de Luijtgaarden KM, Voute MT, Hoeks SE, et al. Vitamin D deficiency may be an independent risk factor for arterial disease. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2012; 44:301–6.
5. Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. JAMA. 2008 Jul; 300(2):197–208.
6. Ramirez JL, Drudi LM, Grenon SM. Review of biologic and behavioral risk factors linking depression and peripheral artery disease. Vasc Med. 2018 Oct; 23(5):478–88.
7. Mazidi, M, Wong, ND, Katsiki, N, et al. Dietary patterns, plasma vitamins and trans fatty acids are associated with peripheral artery disease. Lipids Health Dis. 2017 Dec; 16(1):254.
8. Rapson IR, Michos ED, Alonso A, et al. 25-hydroxyvitamin D is associated with incident peripheral artery disease among white and black adults in the ARIC study cohort. Atherosclerosis. 2017 Feb; 257:123–9.
9. Nsengiyumva V, Fernando ME, Moxon JV, et al. The association of circulating 25-hydroxyvitamin D concentration with peripheral arterial disease: a meta-analysis of observational studies. Atherosclerosis. 2015 Dec; 243(2):645–51.
10. Veldurthy V, Wei R, Oz L, et al. Vitamin D, calcium homeostasis and aging. Bone Res. 2016 Oct; 4:16041.
11. Wong YY, Flicker L, Yeap BB, et al. Is hypovitaminosis D associated with abdominal aortic aneurysm, and is there a dose-response relationship? Eur J Vasc Endovasc Surg. 2013 Jun; 45(6):657–64.
12. Zhao G, Ford ES, Li C, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and all-cause and cardiovascular disease mortality among US adults with hypertension: The NHANES linked mortality study. J. Hypertens, 2012 Feb; 30(2):284–9.
13. Takagi H, Umemoto T. Vitamins and abdominal aortic aneurysm. Int. Angiol. 2017 Feb; 36(1):21–30.
14. Keung L, Perwad F. Vitamin D and kidney disease. Bone Rep. 2018 Jul; 9:93-100.
15. Adams JS, Sharma OP, Gacad MA, et al. Metabolism of 25-hydroxyvitamin D3 by cultured pulmonary alveolar macrophages in sarcoidosis. J Clin Invest. 1983 Nov; 72(5):1856–60.
16. Perwad F, Zhang MY, Tenenhouse HS, et al. Fibroblast growth factor 23 impairs phosphorus and vitamin D metabolism in vivo and suppresses 25-hydroxyvitamin D-1alpha-hydroxylase expression in vitro. Am J Physiol Ren Physiol. 2007 Nov; 293(5):F1577–F1577-83.
17. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGOClinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int. 2009 Aug; (113): S1–130.
18. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO 2017. Clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int Suppl (2011). 2017 Jul; 7(1):1–59.
19. Benz K, Hilgers KF, Daniel C, et al. Vascular calcification in chronic kidney Ddisease: the role of inflammation. Int J Nephrol. 2018 Aug; 2018:4310379.
20. Watanabe R, Lemos MM, Manfredi SR, et al. Impact of cardiovascular calcification in nondialyzed

patients after 24 months of follow-up. Clin J Am Soc Nephrol. 2010 Feb; 5(2):189-194.

21. Malik S, Zhao Y, Budoff M, et al. Coronary artery calcium score for long-term risk classification in individuals with type 2 diabetes and metabolic syndrome from the multi-ethnic study of atherosclerosis. JAMA Cardiol. 2017 Dec; 2(12):1332-40.
22. Moradi M, Foroutanfar A. Evaluation of vitamin D levels in relation to coronary CT angiographic findings in an Iranian population. Vasc Health Risk Manag. 2017 Oct; 13:361-7.
23. Seker T, Gür M, Yüksel Kalkan G, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D level and extent and complexity of coronary artery disease. J Clin Lab Anal. 2014 Jan; 28(1):52-8.
24. Thomas GN, ó Hartaigh B, Bosch JA, et al. Vitamin D levels predict all-cause and cardiovascular disease mortality in subjects with the metabolic syndrome: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) Study. Diabetes Care. 2012 May; 35:1158-64.
25. Lai H, Gerstenblith G, Fishman EK, et al. Vitamin D deficiency is associated with silent coronary artery disease in cardiovascularly asymptomatic African Americans with HIV infection. Clin Infect Dis. 2012 Jun; 54:1747-55.
26. Murr C, Pilz S, Grammer TB, et al. Vitamin D deficiency parallels inflammation and immune activation, the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. Clin Chem Lab Med. 2012 Dec; 50:2205-12.
27. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. Lancet. 2010 Jan; 375:132-40.

Atha Comunicação e Editora - Coordenação editorial, planejamento, criação e diagramação - 1atha@uol.com.br

CADA CÁPSULA DE ALTAD CARREGA A EXCLUSIVA TECNOLOGIA EASYCAPS.[3,6]

AltaD colecalciferol Caps

Dose diária de sol[2], com liberdade de escolha[1] e tecnologia exclusiva[3]

DEGLUTIÇÃO CÔMODA:[3,6] maior adesão ao tratamento

MELHOR BIODISPONIBILIDADE:[2] rápida absorção

EXCLUSIVA TECNOLOGIA EASYCAPS[3]

MAIOR ESTABILIDADE:[3,7] 100% de absorção do ativo

SEGURANÇA:[3,7] evita degradação dos ativos pelo oxigênio (fechamento hermético)

EXCLUSIVO[5]

1x por semana[1]
15.000 UI
única no mercado
para manutenção em pacientes de risco[4,5]

1 ou 2x ao dia[1]

1x ao dia[1] dose de ataque
1x por semana dose de manutenção

1x por semana[1]

Também disponível nas concentrações de comprimidos: 1.000 UI, 7.000 UI e 50.000 UI.

DOSES DE MANUTENÇÃO[1]

DOSES DE ATAQUE[1]

Referências bibliográficas: 1. Bula do Produto. **2.** Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007 Jul 19;357(3):266-81. **3.** Tecnologia Easy Caps (marca registrada pela Eurofarma laboratórios) desenvolvida pela Soft Caps. Referências desta tecnologia: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022354915402035. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11721676. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74182008000100002. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7617530. **4.** SBEM. FERREIRA, Carlos Eduardo S. et al. Posicionamento oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) sobre intervalos de referência da vitamina D [25(OH)D]. J. Bras. Patol. Med. Lab. [online]. 2017, Vol. 53, n. 6, pp. 377-381. ISSN 1678-4774. http://dx.doi.org/10.5935/1676-2444.20170060. **5.** PMB: segundo dados de auditoria IMS/PMB - Set/2019, Alta D é único no mercado com concentração de 15.000 UI. **6.** Overgaard AB1, Hojsted J, Hansen R et al. Patients evaluation of shape, size and colour of solid dosage forms. Pharm World Sci. 2001;23(5):185-8 **7.** Hom FS, Vereh SA, Erbert WR. Soft Gelatin Capsules 11: Oxygen Permeability Study of Capsules Shells. Journal of Pharmaceutical Sciences 1975;64(5):851-54.

AltaD Caps (colecalciferol) Indicações: prevenção e tratamento auxiliar na desmineralização óssea, raquitismo, osteomalácia e osteoporose e na prevenção no risco de quedas e fraturas. **Contraindicações:** hipersensibilidade, hipervitaminose D, hipercalcemia, osteodistrofia renal com hiperfosfatemia e em casos de má formação óssea. **Reações adversas:** xerostomia, dor de cabeça, polidipsia, poliúria, perda de apetite, náusea, vômito, fadiga, fraqueza, aumento da PA, dor muscular, prurido, perda de pèso, confusão mental, ataxia, distúrbios psíquicos, coma, insuficiência renal e arritmias cardíacas. **Precauções:** pacientes com arteriosclerose, insuficiência cardíaca renal, hiperfosfatemia. **Posologia:** a depender da concentração inicial de 25(OH)D: dose de manutenção - 1.000-2.000 UI/dia ou 7.000 UI/semana; dose de ataque - 7.000 UI/dia ou 5.000 UI - 50.000 UI/semana. MS 1.0043. 1261. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. Material destinado exclusivamente aos profissionais habilitados a prescrever medicamentos. euroatende@eurofarma.com.br.

Contraindicações: hipersensibilidade, hipervitaminose D, hipercalcemia, osteodistrofia renal com hiperfosfatemia e em casos de má formação óssea. **Interações medicamentosas:** antiácidos com magnésio, calcifediol ou análogos, cálcio ou fósforo em doses elevadas, diuréticos tiazídicos, alguns antiepilépticos, anticonvulsivantes e barbitúricos.

537972- FA FASC. DE EDUC. CONTINUADA ALTA D ED.3
Impresso em Fev/2020

Eurofarma
Ampliando horizontes