

Como identificar a deficiência de vitamina D_3 e vitamina K_2 ? Quem são os pacientes de risco?



Dra. Aricia Helena Galvão Giribela
CRM/SP 87.067 | RQE 49.482 | RQE 49.483

Como identificar a deficiência de vitamina D₃ e vitamina K₂? Quem são os pacientes de risco?



Dra. Aricia Helena Galvão Giribela
CRM/SP 87.067 | RQE 49.482 | RQE 49.483

Doutora em ginecologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).
Especialista pela Associação Médica Brasileira (AMB) em Obstetrícia e Ginecologia (TEGO) e Mastologia (TEMA).

Introdução

A vitamina D₃ é conceitualmente um pré-hormônio que, juntamente com o paratormônio (PTH), atua como regulador da homeostase do cálcio e do metabolismo ósseo. A vitamina D₂ (ergocalciferol) é uma das formas de pré-vitamina D encontrada nos alimentos, enquanto a vitamina D₃ (colecalfiferol) é encontrada nos alimentos e também provém da irradiação de raios ultravioleta (UVB) na pele. Pela pele, por não ser biologicamente ativa, a vitamina D₃ chega à circulação e sofre uma primeira hidroxilação no fígado, gerando a 25(OH)D (calcidiol), metabólito mais abundante e estável da vitamina D e considerado o melhor indicador do *status* dessa vitamina no corpo.¹

As baixas concentrações de vitamina D levam a alterações na homeostase de cálcio e fósforo, hiperparatireoidismo secundário, perda óssea, osteoporose e aumento do risco de quedas e fraturas. Além dos seus conhecidos efeitos no sistema musculoesquelético, como raquitismo em crianças e osteomalácia em adultos (que pode levar à osteoporose), a deficiência e/ou insuficiência de vitamina D tem sido associada a uma variedade de adversidades:¹

- Doenças autoimunes, como diabetes *mellitus* tipo 1;
- Doenças cardiovasculares, como hipertensão arterial e aterosclerose;
- Neoplasias;
- Obesidade;
- Resistência à insulina;
- Intolerância à glicose.

As maiores causas de hipovitaminose D estão relacionadas a uma baixa exposição solar e a uma pobre ingestão alimentar, uma vez que sua ocorrência natural nos alimentos é pequena e a suplementação com essa vitamina não é feita rotineiramente em todos os países. No Brasil, estudos mostram elevada prevalência de hipovitaminose D em populações de idosos, adolescentes saudáveis e mulheres no climatério e menopausa.²

Definição de hipovitaminose D

Há o consenso de que a 25(OH)D (calcidiol) é o metabólito mais abundante e o melhor indicador para a avaliação do *status* de vitamina D.³

Ainda não há um consenso, entre as diversas sociedades médicas, sobre o valor de 25(OH)D abaixo do qual um indivíduo é considerado portador de deficiência de vitamina D. Em 2011, a *Endocrine Society* publicou seu guia clínico para avaliação, no qual todos os indivíduos com valores de 25(OH)D menores que 20 ng/mL são considerados portadores de deficiência de vitamina D.^{3,4}

No Brasil, em 2014, a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) publicou suas recomendações quanto ao diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D, e essa é a recomendação também utilizada nas Diretrizes Brasileiras para o Diagnóstico e Tratamento da Osteoporose em Mulheres na Pós-menopausa, ambas seguindo a mesma linha de corte (20 ng/mL).⁴

O Brasil é um país de dimensões continentais, com latitudes equatoriais na região Norte e temperadas na região Sul, o que leva ao alto grau de variabilidade de incidência de luz solar. Esse fato contribui para grande variação nos níveis de vitamina D.²

Quais são as populações de risco para a hipovitaminose D?^{5,6}

Pacientes com quadro de raquitismo ou osteomalácia

Portadores de osteoporose

Idosos com história de quedas e fraturas

Obesos

Gestantes e lactentes

Pacientes com síndromes de má absorção (fibrose cística, doença inflamatória intestinal, doença de Crohn, cirurgia bariátrica)

Pacientes com insuficiência renal ou hepática

Pacientes com hiperparatireoidismo

Medicações que interfiram no metabolismo da vitamina D (anticonvulsivantes, glicocorticoides, antifúngicos, antirretrovirais, colestiramina, orlistat)

Doenças granulomatosas

Linfomas

Além dos idosos e mulheres na pós-menopausa, que são populações de risco para osteoporose, os adolescentes mostraram uma alta prevalência de hipovitaminose D em alguns estudos.⁷

Recomendação SBEM: Concentrações de 25(OH)D acima de 30 ng/mL são desejáveis e devem ser as metas para as populações de maior risco, pois, acima dessas concentrações, os benefícios da vitamina D são mais evidentes, especialmente no que se refere às doenças osteometabólicas e à redução de quedas.⁴

A Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo), em suas recomendações, sugere que haja suplementação para todas as gestantes e lactantes e que, apesar da falta de consenso, o valor seja mantido acima de 30 ng/mL. A dose diária sugerida é de 400 UI a 2000 UI.⁸

A SBEM recomenda doses diárias de 600 UI para gestantes e lactantes em geral. Para a população de risco, a dose recomendada por essa sociedade varia conforme a idade: de 600 UI a 1.000 UI entre 14 e 18 anos; e de 1.500 UI a 2.000 UI para mulheres com mais de 18 anos, durante a gestação e a amamentação.^{4,9}

Para o tratamento, pode ser usada dose única, diária ou semanal, de acordo com as recomendações da bula.

Vitamina K₂

A vitamina K atua como coenzima durante a síntese da forma biologicamente ativa de uma série de proteínas envolvidas na coagulação e no metabolismo ósseo. Ela surge sob várias formas.

A vitamina K₁ (filoquinona, fitonadiona) encontra-se principalmente nos vegetais. A vitamina K₂ (menaquinona ou menaepthenona) é sintetizada por bactérias no trato intestinal.

A Vitamina K₁ é transportada para o fígado regulando fatores de coagulação, enquanto a K₂ é transportada para tecidos extra-hepáticos como osso e parede vascular, regulando a matrix da proteína Gla (MGP) e a osteocalcina (proteína Gla do Osso). Essas são as proteínas dependentes de vitamina K₂ mais importantes. **Para seu adequado funcionamento, elas devem ser carboxiladas. Quando as concentrações de vitamina K₂ são insuficientes na circulação, uma maior proporção de MGP e osteocalcina permanece sem a carboxilação e, portanto, sem atividade adequada (piorando a doença cardiovascular e sendo relacionadas a menores densidades ósseas).**

A recomendação diária de consumo de vitamina K₂ de 70 mcg/dia não é suficiente para a carboxilação das proteínas citadas.¹⁰

A vitamina K₂ atua como cofator da enzima para diversas proteínas presentes no osso, especialmente a osteocalcina (OC), que corresponde à proporção de 15% a 20% da proteína não colágena do osso. **A suplementação com vitamina K₂ pode reduzir a taxa de perda óssea em mulheres pós-menopausa.¹¹**

Antibióticos, doenças intestinais, óleos minerais e radiação inibem a absorção da vitamina K₂. Elevadas quantidades de vitamina E podem realçar as ações anticoagulantes dos antagonistas da vitamina K₂, tais como a warfarina. Indivíduos que sofrem de má absorção de gorduras ou de doenças hepáticas também correm o risco de sofrer de deficiência de vitamina K₂.¹¹

A perda considerável de peso pode contribuir para a diminuição dos fatores VII e X, os quais reduzem a atividade coagulante. Pode ser necessária a suplementação da vitamina.

Aplicação clínica

A reposição de vitamina D deve ser realizada quando houver diagnóstico de hipovitaminose e pesquisada principalmente nas situações em que doenças crônicas aumentam o risco de diminuição de suas concentrações ou mudam o metabolismo ósseo, causando maior risco de perda óssea. **Mulheres no climatério e pós-menopausa, idosos, indivíduos com síndromes de má absorção ou perda excessiva de peso, gestantes e lactantes são os mais acometidos.**

Na maioria dos estudos, a suplementação de Vitamina D₃ associada com a vitamina K₂, demonstrou potencialização nos efeitos benéficos na densidade mineral óssea, mais especificamente entre mulheres na pós-menopausa.¹²

Estudos observacionais suportam a hipótese de que concentrações ótimas das vitaminas D₃ e K₂ combinadas diminuam fraturas ósseas e mantêm a mineralização. A forma mais largamente utilizada de vitamina K para suplementação é a vitamina K₂, especificamente para o tratamento ósseo e doenças cardiovasculares, por exemplo.¹²

Referências Bibliográficas

1. Baccaro LF, Conde DM, Costa-Paiva L, Pinto-Neto AM. The epidemiology and management of postmenopausal osteoporosis: a viewpoint from Brazil. *Clin Interv Aging*. 2015; 10: 583-9.
2. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(1): 26-34.
3. LeFevre ML, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for vitamin D deficiency in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2015; 162(2): 133-40.
4. Maeda SS, Borba VZ, Camargo MB, Silva DM, Borges JL, Bandeira F, et al. Recommendations of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM) for the diagnosis and treatment of hypovitaminosis D. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014; 58(5): 411-33.
5. Lips P, Hosking D, Lippuner K, Norquist JM, Wehren L, Maalouf G, et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. *J Intern Med*. 2006; 260(3): 245-54.
6. Bandeira F, Griz L, Freese E, Lima DC, Thé ACT, Diniz ET, et al. Vitamin D deficiency and its relationship with bone mineral density among postmenopausal women living in the tropics. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2010; 54(2): 227-32.
7. Radominski SC, Bernardo WJ, Paula AP, Albergaria BH, Moreira C, Fernandes CE, et al. Brazilian guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2017; 57(Suppl 2): 452-66.
8. Federações das Associações de Ginecologia e Obstetrícia - FEBRASGO. A importância da vitamina D na saúde da mulher (Série Orientações e recomendações FEBRASGO n 14/Comissão Nacional Especializada em Osteoporose). São Paulo: FEBRASGO; 2017.
9. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; (1): CD008873.
10. Booth SL, Dallal G, Shea MK, Gundberg C, Peterson JW, Dawson-Hughes B. Effect of vitamin K supplementation on bone loss in elderly men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(4): 1217-23.
11. Sokoll LJ, Booth SL, O'Brien ME, Davidson KW, Tsaioun KI, Sadowski JA. Changes in serum osteocalcin, plasma phyloquinone, and urinary gg-carboxyglutamic acid in response to altered intakes of dietary phyloquinone in Human subjects. *Am J Clin Nutr*. 1997; 65: 779-84.
12. van Ballegoijen AJ, Pilz S, Tomaschitz A, Grubler MR, Verheyen N. The Synergistic Interplay between Vitamins D and K for Bone and Cardiovascular Health: A Narrative Review. *Int J Endocrinol*. 2017; 2017: 7454376.

As opiniões emitidas nesta publicação são de inteira responsabilidade da autora e não refletem, necessariamente, a opinião da Conectfarma® Publicações Científicas Ltda. nem do laboratório Apsen.



inpruvDK[®]

colecalférol +
menaepthenona

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

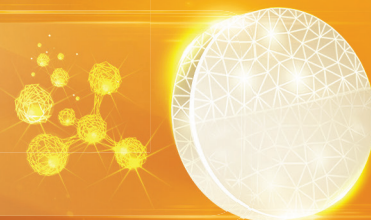


7.000 UI
8 comprimidos

50.000 UI
4 comprimidos

Com 100 mcg de Vitamina K

***TECNOLOGIA
MICROCAPS**
Protege a integridade
do ativo (vitamina D)⁴



**POTENCIALIZA O
DIRECIONAMENTO
DO CÁLCIO AO OSSO⁵**

1. Vitamina D vai produzir a osteocalcina⁶
2. Vitamina K2 vai ativar a osteocalcina³
3. Osteocalcina fixa o cálcio no tecido ósseo^{3,6}



****INDICADO PARA:**

Osteopenia | Osteoporose | Osteomalácia | Raquitismo |
Prevenção de quedas e fraturas

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.

INPRUV D K[®] (colecalférol + menaepthenona) **APRESENTAÇÕES:** Comprimidos revestidos de 2.000 UI de vitamina D + 100 mcg de vitamina K. Caixa contendo 30 comprimidos. Comprimidos revestidos de 7.000 UI de vitamina D + 100 mcg de vitamina K. Caixa contendo 8 comprimidos. Comprimidos revestidos de 50.000 UI de vitamina D + 100 mcg de vitamina K. Caixa contendo 4 comprimidos. **USO ORAL. USO ADULTO. INDICAÇÕES:** Inpruv D K[®] é um medicamento à base de vitamina D + vitamina K, com altas dosagens, indicado no tratamento auxiliar da desmineralização (retirada de minerais) óssea pré e pós-menopausa, do raquitismo, da osteomalácia, da osteoporose e na prevenção de quedas e fraturas em idosos com deficiência de vitamina D.

CONTRAINDICAÇÕES: Inpruv DK[®] é contraindicado para os pacientes que apresentam hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da formulação, hipervitaminose D, hipercalcemia, hiperparatireoidismo primário ou osteodistrofia renal com hiperfosfatemia. Inpruv DK[®] também é contraindicado para pacientes que fazem uso de anticoagulantes antagonistas da vitamina K (anticoagulantes cumarínicos: varfarina, fenprocumona, acenocumarol).

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES: Inpruv D K[®] também deve ser administrado com cautela em pacientes com insuficiência hepática, que têm maior risco de apresentar toxicidade pela vitamina D. **Uso em idosos:** Não existem restrições ou cuidados especiais quanto ao uso do produto por pacientes idosos.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: **Vitamina D3:** Hidróxido de alumínio: a vitamina D3 pode aumentar as concentrações séricas de alumínio por aumentar sua absorção. **Sequestrantes do ácido biliar:** podem diminuir as concentrações séricas de vitamina D3 por prejudicarem sua absorção. **Glicosídeos cardíacos:** a vitamina D3 pode aumentar o efeito arritmogênico dos glicosídeos cardíacos. **Vitamina K2:** Anticoagulantes cumarínicos (varfarina, fenprocumona, acenocumarol): esses medicamentos antagonizam a atividade da vitamina K, levando à depleção dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K. **Sequestrantes de ácido biliar:** podem diminuir as concentrações séricas de vitamina K. **POSOLOGIA:** A quantidade de Inpruv D K[®] necessária para prevenção e tratamento da desmineralização óssea (osteoporose) pré- e pós-menopausa, do raquitismo, da osteomalácia e na prevenção de quedas e fraturas em idosos com deficiência de vitamina D depende das concentrações sanguíneas da forma ativa da Vitamina D. Sugiram-se as seguintes doses: **Concentração sérica de 25(OH)D < 20 ng/mL:** Inpruv D K[®] 7.000 UI de vitamina D3 + 100 mcg de vitamina K2: ingerir 1 comprimido, por via oral, 1 vez por dia durante 6 a 8 semanas. Após esse período, seguir a posologia sugerida para manutenção das concentrações de 25(OH)D. **Concentração sérica de 25(OH)D entre 20 e 30 ng/mL:** Inpruv D K[®] 7.000 UI de vitamina D3 + 100 mcg de vitamina K2: ingerir 5 comprimidos por semana, por via oral. Após esse período, seguir a posologia sugerida para manutenção das concentrações de 25(OH)D. **Manutenção da concentração sérica de 25(OH)D > 30 ng/mL:** Inpruv DK[®] 2.000 UI de vitamina D3 + 100 mcg de vitamina K2: ingerir 1 comprimido, por via oral, 1 vez ao dia. Para essas condições de má absorção grave, pode ser necessária, após avaliação médica, a ingestão de 1 comprimido, por via oral, uma vez ao dia de Inpruv D K[®] 50.000 UI de vitamina D3 + 100 mcg de vitamina K2 até que as concentrações séricas normais da Vitamina D sejam estabelecidas. A escolha da posologia a ser utilizada deve ficar a critério médico, com base nas concentrações séricas de vitamina D e nas comorbidades apresentadas pelos pacientes. **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.** Reg. MS nº 1.0118.0624 **APSEN FARMACÉUTICA S/A.** Inpruv D K_V01.



VV-00843 705407 set/2020

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

CENTRO DE ATENDIMENTO AO CLIENTE



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