

Posicionamento Oficial da
Sociedade Brasileira de
Patologia Clínica/
Medicina Laboratorial
_____ e da _____
Sociedade Brasileira de
Endocrinologia e Metabologia

Intervalos de Referência da
Vitamina D – 25(OH)D





Posicionamento Oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) – Intervalos de Referência da Vitamina D - 25(OH)D

Autores:

Carlos Eduardo dos Santos Ferreira ^{1,3,4;}

Sergio Setsuo Maeda ^{2,3;}

Marcelo Cidade Batista ^{1,4;}

Marise Lazaretti-Castro ^{2,3;}

Leonardo de Souza Vasconcellos ^{1,5;}

Miguel Madeira ^{2,6,7;}

Lilian Mello Soares ^{1,8;}

Victória Z.C. Borba ^{2,9;}

Carolina Aguiar Moreira ^{2,9.}

Instituições:

1-Sociedade Brasileira de Patologia Clínica / Medicina Laboratorial

2-Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia

3-Escola Paulista de Medicina- Universidade Federal de São Paulo (EPM/UNIFESP)

4-Medicina Diagnóstica Ambulatorial - Hospital Israelita Albert Einstein

5-Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)

6-Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

7-Hospital Federal de Bonsucesso

8-Laboratório Hermes Pardini

9-Universidade Federal do Paraná

1. Introdução

A vitamina D é considerada um pré-hormônio e apresenta papel crucial na homeostase do cálcio e, conseqüentemente, na saúde óssea. A maior fonte de vitamina D é a pele, em resposta à luz solar. Apenas pequenas quantidades desta vitamina são encontradas em alguns alimentos (especialmente peixes gordurosos), o que faz com que a disponibilidade da vitamina D na dieta seja limitada. Estudos populacionais brasileiros demonstram que a prevalência da hipovitaminose D no nosso país é elevada.

A vitamina D sintetizada na pele ou ingerida é carreada na circulação por uma proteína específica (VDBP – vitamin D binding protein) e metabolizada primeiro no fígado e depois no rim, onde sofre a primeira e a segunda hidroxilação, respectivamente. Esta fisiologia apresenta uma regulação estreita com a presença de mecanismos de compensação, a fim de evitar níveis altos que predisponham à toxicidade.

A deficiência de vitamina D apresenta conseqüências clínicas importantes no tecido ósseo e muscular, predispondo a doenças como osteoporose e osteomalácia, além de aumentar o risco de quedas e fraturas.

Dados de estudos sobre níveis de vitamina D em diferentes regiões do mundo confirmam a alta prevalência de hipovitaminose D, associada principalmente com a idade acima de 60 anos, maior latitude, inverno, maior pigmentação da pele, menor exposição solar, presença de doenças crônicas, hábitos alimentares, gestação, lactação e ausência de alimentos fortificados com vitamina D.

No Brasil, a hipovitaminose D foi documentada em várias regiões do país, o que justifica uma análise crítica de seus critérios diagnósticos. Para isto, tanto uma indicação correta da solicitação do exame, quanto o processamento adequado da amostra associado a uma interpretação/avaliação crítica dos resultados são essenciais para que se indique um tratamento eficaz baseado nas evidências científicas atuais.

A determinação laboratorial do metabólito 25 hidroxivitamina D [25(OH)D] deve ser utilizada na avaliação do status de vitamina D de um indivíduo. Partindo do princípio que a hipovitaminose D é muito prevalente em nosso país e tem uma importância clínica significativa, este posicionamento tem como objetivo discutir e sugerir uma melhor prática na solicitação e interpretação dos resultados bem como a definição de valores de referência da 25(OH)D, de acordo com a faixa etária e da presença ou não de doenças crônicas. Este documento é representado por uma comissão composta por especialistas do Departamento de Metabolismo Ósseo da SBEM e da SBPC/ML para o desenvolvimento de recomendações baseadas na evidência científica disponível da literatura atual sobre a vitamina D.

2. Grupos de risco para Hipovitaminose D

Os principais grupos de risco para hipovitaminose D estão listados abaixo:

- 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;
- Medicamentos que possam interferir com a formação e degradação da vitamina D, tais como: terapia antirretroviral, glicocorticoides e anticonvulsivantes.

3. Indicações para solicitação de 25(OH)D

- As principais indicações clínicas para solicitação do nível sérico de 25(OH)D são as doenças ou situações clínicas listadas acima, baseadas em dados de história clínica, exame físico e exames complementares;
- Não existem evidências para solicitação do nível sérico de 25(OH)D para a população adulta sem comorbidades, portanto, a triagem populacional indiscriminada não está indicada.

4. Consequências clínicas

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, modulação da secreção de PTH, função das células ósseas e função muscular.

A hipovitaminose D leva à deficiência na absorção do cálcio e, com isto, a um quadro de hiperparatireoidismo secundário, o qual, por sua vez, pode levar à perda de massa óssea pelo aumento da reabsorção e, conseqüentemente, a fraturas. Em situações onde o nível da vitamina D é extremamente baixo [25(OH)D < 10 ng/mL],

pode ocorrer um defeito de mineralização do tecido ósseo, caracterizando as doenças, raquitismo na criança e a osteomalácia nos adultos. Dor óssea, fraqueza muscular, deformidades ósseas e fraturas são características clínicas desta deficiência grave de vitamina D. A existência de efeitos extraesqueléticos da Vitamina D ainda está sob investigação. Metaanálises com estudos de intervenção sugerem que a correção da deficiência reduz mortalidade geral e que a suplementação possivelmente tenha um papel protetor contra o câncer, especialmente de intestino grosso. Entretanto, estudos de intervenção randomizados e controlados por placebo são escassos e ainda incapazes de demonstrar evidências sobre muitos outros efeitos que vêm sendo descritos em outros sistemas. Portanto, a suplementação visando estes outros efeitos ainda não se justifica.

5. Diagnóstico laboratorial

Os principais métodos para mensuração da 25(OH)D são:

- Ensaio competitivo que utiliza proteínas ligadoras da vitamina D (VDBP) ou anticorpos anti-25(OH)D, incluindo radioimunoensaio e ensaios enzimáticos, quimioluminescentes ou eletroquimioluminescentes. Esses ensaios estão amplamente disponíveis nos laboratórios clínicos e não requerem tecnologia avançada. Entretanto, apresentam diversas limitações, como a diferente reatividade dos ligantes a 25(OH)D₂ e 25(OH)D₃ e a dissociação incompleta da 25(OH)D de suas proteínas ligadoras;
- Métodos cromatográficos, como a cromatografia líquida de alta performance com detecção ultravioleta ou acoplada à espectrometria de massas em tandem (LC-MS/MS). A LC-MS/MS é considerada o padrão ouro para a mensuração da 25(OH)D, por apresentar menor interferência analítica e medir de forma direta a vitamina D. Entretanto, existem algumas limitações para seu uso amplo em laboratório clínico, entre elas: custo elevado do equipamento, manutenções, validações específicas, preparos das amostras aumentando o tempo de execução do ensaio e profissionais altamente especializados. Além disso, pode sofrer interferência do C3-epímero, levando a valores falsamente elevados, principalmente em crianças menores de um ano de idade.

Existe, ainda, variação considerável entre os níveis de 25(OH)D obtidos nos diferentes métodos, dificultando a interpretação clínica dos resultados. O grande desafio do mercado diagnóstico é conseguir uma melhor harmonização entre os diferentes ensaios disponíveis, permitindo uma melhor comparação dos resultados entre diferentes laboratórios. Iniciativas como o Vitamin D Standardization Program (EUA) e Vitamin D External Quality Assessment Scheme (RU) visam diretamente essa padronização.

6. Discussão

O Laboratório Clínico é responsável pelo reporte desses intervalos de referência nos laudos emitidos, devendo se basear em dados atualizados da literatura, diretrizes de sociedades médicas e opiniões do corpo clínico.

Existem diferentes formas para definição dos intervalos de referência. Para a 25(OH)D, a avaliação de estudos clínicos da literatura é, no momento, a melhor forma de definir os intervalos de referência, pois esses trabalhos tentam investigar os benefícios da manutenção de determinados valores em populações específicas. Entretanto, a maioria desses estudos utilizou no passado o radioimunoensaio Diasorin® para dosar a 25(OH)D, ao passo que, no presente momento, a grande parte dos laboratórios clínicos emprega ensaios automatizados não isotópicos para essa análise.

Como a correlação entre esses métodos não é tão direta, valores obtidos com o radioimunoensaio podem não ser transponíveis aos ensaios mais utilizados atualmente. Para sugerir intervalos de referência aplicáveis a todos os laboratórios, os métodos precisariam ser mais comparáveis. Entretanto, como descrito acima para a mensuração da vitamina D, ainda existe uma variação considerável entre os diferentes métodos disponíveis, gerando um fator complicador a mais para a definição e interpretação desses intervalos.

Apesar dessa variação ter sido reduzida nos últimos anos pelos programas de padronização citados previamente, persiste ainda o problema do efeito matriz, ou seja, a interferência provocada por componentes endógenos inespecíficos, que variam de amostra a amostra e podem interagir com reagentes de imunoenaios específicos.

Esse efeito pode ocasionar alterações imprevisíveis nos resultados, dificilmente corrigidas pela simples padronização dos calibradores dos ensaios. Por esse motivo, alguns especialistas como Binkley e Carter sugerem que talvez os laboratórios devessem aplicar intervalos de referência específicos dependendo do imunoenensaio utilizado, a exemplo do que é feito com outros hormônios, ou empregar métodos cromatográficos, pela redução do efeito matriz.

7. Intervalos de referência: 25(OH)D

Baseado em dados da literatura, o nosso posicionamento em relação aos valores ideais da 25(OH)D para a população deverá ser estratificado 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 como: idosos, gestantes, lactantes, pacientes com raquitismo/osteomalácia, osteoporose, pacientes com história de quedas e fraturas, causas secundárias de osteoporose (doenças e medicações), hiperparatireoidismo, doenças inflamatórias, doenças autoimunes, doença renal crônica e síndromes de má-absorção (clínicas ou pós-cirúrgicas);
- Acima de 100 ng/mL: risco de toxicidade e hipercalcemia.

8. Conclusão

Este posicionamento permitirá uma maior padronização e divulgação para laboratórios e médicos dos intervalos de referência da 25(OH)D sugeridos pelas Sociedades Médicas (SBPC/ML e SBEM) diretamente envolvidas com o fluxo de solicitação, processamento, liberação e interpretação dos resultados deste analito.

O ritmo das publicações científicas é bastante dinâmico e, caso surjam novas evidências, as Sociedades realizarão as atualizações necessárias.

9. Referências

- Hermann M, Christopher-John LF, Pusceddu I, Fabregat-Cabello N, Cavalier E. Assessment of vitamin D status – a changing landscape. *Clin Chem Lab Med* 2017;55(1):3-26.
- Binkley N, Carter G. Toward clarity in clinical vitamin D status assessment: 25(OH)D assay standardization. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2017;46:885-99.
- JoAnn E. Manson, M.D., Dr.P.H., Patsy M. Brannon, Ph.D., R.D., Clifford J. Rosen, M.D., and Christine L. Taylor, Ph.D. Vitamin D Deficiency — Is There Really a Pandemic? *New England Journal of Medicine*, 2016.
- Ian H. de Boer, MD; et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentration and Risk for Major Clinical Disease Events in a Community-Based Population of Older Adults. *Annals of Internal Medicine*, 2012.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2011.
- Heaney RP, Holick MF. Why the IOM recommendations for vitamin D are deficient. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2011.
- Bouillon R, Van Schoor NM, Gielen E, et al. Optimal vitamin D status: A critical analysis on the basis of evidence-based medicine. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.
- Cauley JA, Greendale GA, Ruppert K, Lian Y, Randolph JF Jr, Lo JC, Burnett-Bowie SA, Finkelstein JS. Serum 25 hydroxyvitamin D, bone mineral density and fracture risk across the menopause. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, May 2015.
- Soares LM, Pedrosa W, Elói-Santos SM, Vasconcellos LS. 25-Hydroxyvitamin D threshold values should be age-specific. *Clin Chem Lab Med* 2017;55(7):e140-e142.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *The New England journal of medicine*. 2007;357(3):266-81.
- 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. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2014;58(5):411-33.
- Holick MF, Chen TC, Lu Z, Sauter E. Vitamin D and skin physiology: a D-lightful story. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2007;22 Suppl 2:V28-33.
- Granic A, Hill TR, Davies K, Jagger C, Adamson A, Siervo M, et al. Vitamin D Status, Muscle Strength and Physical Performance Decline in Very Old Adults: A Prospective Study. *Nutrients*. 2017;9(4).
- Holick MF. Deficiency of sunlight and vitamin D. *BMJ*. 2008;336(7657):1318-9.
- Maeda SS, Saraiva GL, Kunii IS, Hayashi LF, Cendoroglo MS, Ramos LR, et al. Factors affecting vitamin D status in different populations in the city of Sao Paulo, Brazil: the Sao Paulo vitamin D Evaluation Study (SPADES). *BMC endocrine disorders*. 2013;13:14.
- Maeda SS, Saraiva GL, Hayashi LF, Cendoroglo MS, Ramos LR, Correa Mde P, et al. Seasonal variation in the serum 25-hydroxyvitamin D levels of young and elderly active and inactive adults in Sao Paulo, Brazil: The Sao Paulo Vitamin D Evaluation Study (SPADES). *Dermato-endocrinology*. 2013;5(1):211-7.
- Borba VZ, Vieira JG, Kasamatsu T, Radominski SC, Sato EI, Lazaretti-Castro M. Vitamin D deficiency in patients with active systemic lupus erythematosus. *Osteoporosis international* 2009;20(3):427-33.
- Franco CB, Paz-Filho G, Gomes PE, Nascimento VB, Kulak CA, Boguszewski CL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with osteoporosis and low levels of vitamin D. *Osteoporosis international* 2009;20(11):1881-7.
- Kulak CA, Borba VZ, Bilezikian JP, Silvado CE, Paola L, Boguszewski CL. Bone mineral density and serum levels of 25 OH vitamin D in chronic users of antiepileptic drugs. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2004;62(4):940-8.
- Campos DJ, Biagini GL, Funke VA, Bonfim CM, Boguszewski CL, Borba VZ. Vitamin D deficiency in children and adolescents submitted to hematopoietic stem cell transplantation. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*. 2014;36(2):126-31.
- van der Meer IM, Karamali NS, Boeke AJ, Lips P, Middelkoop BJ, Verhoeven I, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant non-Western women in The Hague, Netherlands. *The American journal of clinical nutrition*. 2006;84(2):350-3; quiz 468-9.
- van Schoor N, Lips P. Global Overview of Vitamin D Status. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2017;46(4):845-70.
- Arantes HP, Kulak CA, Fernandes CE, Zerbini C, Bandeira F, Barbosa IC, et al. Correlation between 25-hydroxyvitamin D levels and latitude in Brazilian postmenopausal women: from the Arzoxifene Generations Trial. *Osteoporosis internatio-*

nal : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2013;24(10):2707-12.

- Saraiva GL, Cendoroglo MS, Ramos LR, Araujo LM, Vieira JG, Maeda SS, et al. [Prevalence of vitamin D deficiency, insufficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly inpatients and living in the community of the city of Sao Paulo, Brazil]. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2007;51(3):437-42.
- Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocrine reviews*. 2001;22(4):477-501.
- Vieth R, Ladak Y, Walfish PG. Age-related changes in the 25-hydroxyvitamin D versus parathyroid hormone relationship suggest a different reason why older adults require more vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(1):185-91.
- Aloia JF, Chen DG, Yeh JK & Chen H. Serum vitamin D metabolites and intestinal calcium absorption efficiency in women. *American Journal of Clinical Nutrition* 2010 92 835–840.
- Heaney RP, Dowell S, Hale CA & Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *Journal of the American College of Nutrition* 2003 22 142–146.
- Need AG, O'Loughlin PD, Morris HA, Coates PS, Horowitz M & Nordin BEC. Vitamin D metabolites and calcium absorption in severe vitamin D deficiency. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* 2008 23 1859–1863.
- Gallagher JC, Jindal PS, Smith LM. Vitamin D does not increase calcium absorption in young women: a randomized clinical trial. *J Bone Miner Res*. 2014;29(5):1081-7.
- Artaza-Artabe I, Sáez-López P, Sánchez-Hernández N, Fernández-Gutierrez N, Malafarina V. The relationship between nutrition and frailty: Effects of protein intake, nutritional supplementation, vitamin D and exercise on muscle metabolism in the elderly. A systematic review. *Maturitas*. 2016 Nov;93:89-99.
- Rizzoli R, Stevenson JC, Bauer JM, van Loon LJ, Walrand S, Kanis JA, Cooper C, Brandi ML, Diez-Perez A, Reginster JY; ESCEO Task Force. The role of dietary protein and vitamin D in maintaining musculoskeletal health in postmenopausal women: a consensus statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Maturitas*. 2014 Sep;79(1):122-32.
- Beudart C, Buckinx F, Rabenda V, Gillain S, Cavalier E, Slomian J, Petermans J, Reginster JY, Bruyère O. The effects of vitamin D on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Nov;99(11):4336-45.
- Priemel M, von Dörmann C, Klatt TO, Kessler S, Schlie J, Meier S, Proksch N, Pastor F, Netter C, Streichert T, Püschel K, Amling M. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res*. 2010 Feb;25(2):305-12.
- Heaney RP, Holick MF. Why the IOM recommendations for vitamin D are deficient. *J Bone Miner Res*. 2011 Mar;26(3):455-7.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Apr;97(4):1153-8.
- Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Mayne ST, Rosen CJ, Shapses SA. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jan;96(1):53-8.
- Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Manson JE, Mayne ST, Ross AC, Shapses SA, Taylor CL. IOM committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Apr;97(4):1146-52.
- Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, Murad MH, Kovacs CS. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*. 2012 Jun;33(3):456-92.
- Cianferotti L, Bertoldo F, Bischoff-Ferrari HA, Bruyère O, Cooper C, Cutolo M, Kanis JA, Kaufman JM, Reginster JY, Rizzoli R, Brandi ML. Vitamin D supplementation in the prevention and management of major chronic diseases not related to mineral homeostasis in adults: research for evidence and a scientific statement from the European society for clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis (ESCEO). *Endocrine*. 2017 May;56(2):245-261.