

## INTERVALOS DE REFERÊNCIA PARA VITAMINA D

*Recomendações baseadas na evidência científica da literatura atual.*

O recém divulgado posicionamento sobre intervalos de referência de vitamina D, elaborado por comissão de especialistas do Departamento de Metabolismo Ósseo da SBEM e da SBPC/ML, 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 presença ou não de doenças crônicas.

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, sendo sua disponibilidade na dieta limitada. A vitamina D sintetizada na pele ou ingerida é carregada na circulação por uma proteína (VDBP – vitamin D binding protein) e metabolizada primeiro no fígado e depois no rim, onde sofre a primeira e a segunda hidroxilação, respectivamente.

A deficiência de vitamina D apresenta conseqüências clínicas no tecido ósseo e muscular, predispondo a osteoporose e osteomalácia, além de aumentar o risco de quedas e fraturas. Estudos sobre níveis de vitamina D em diferentes regiões do mundo confirmam a alta prevalência de hipovitaminose D, associada principalmente à 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.

### Indicações para a solicitação da vitamina D

A determinação laboratorial da 25 hidroxivitamina D [25(OH)D] deve ser utilizada na avaliação do status de vitamina D, sendo as principais indicações clínicas as listadas anteriormente. 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.

### Conseqüências clínicas

As ações mais conhecidas e estudadas da vitamina D estão relacionadas ao metabolismo ósseo. 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 hiperparatireoidismo secundário, que pode levar à perda óssea pelo aumento da reabsorção e, conseqüentemente, a fraturas. Em situações onde o nível da 25(OH)D é extremamente baixo [ $< 10$  ng/mL], pode ocorrer defeito de mineralização do tecido ósseo, caracterizando o raquitismo na criança e a osteomalácia no adulto. Dor óssea, fraqueza muscular, deformidades ósseas e fraturas são características clínicas desta deficiência grave de vitamina D. A existência de efeitos extra esqueléticos da Vitamina D ainda está sob investigação e a suplementação visando esses efeitos ainda não se justifica.

### Diagnóstico laboratorial

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

- Ensaio competitivo que utilizam proteínas ligadoras da vitamina D (VDBP) ou anticorpos anti-25(OH)D, incluindo radioensaio e ensaios enzimáticos, quimioluminescentes ou eletroquimioluminescentes. Esses ensaios estão amplamente disponíveis nos laboratórios clínicos. Entretanto, apresentam 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.

#### Principais grupos de risco para hipovitaminose D

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

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, 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 entre os níveis de 25(OH)D obtidos nos diferentes métodos, dificultando a interpretação clínica dos resultados. O grande desafio é conseguir melhor harmonização entre os ensaios disponíveis, permitindo melhor comparação dos resultados entre laboratórios.

## Discussão

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 de determinados valores em populações específicas. Entretanto, a maioria dos estudos utilizou no passado o radioimunoensaio Diasorin® para dosar a 25(OH)D. Como a correlação entre os 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. Porém, ainda existe uma variação entre os diferentes métodos disponíveis, gerando um fator complicador para a definição e interpretação desses intervalos. Apesar dessa variação ter sido reduzida nos últimos anos pelos programas de padronização, persiste ainda o problema do efeito matriz, ou seja, a interferência provocada por componentes endógenos, 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 sugerem que os laboratórios deveriam aplicar intervalos de referência específicos dependendo do imunoensaio utilizado, a exemplo do que é feito com outros hormônios, ou empregar métodos cromatográficos, pela redução do efeito matriz.

## Intervalos de referência 25(OH) D

Baseado em dados da literatura, os 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), hiperparatiroidismo, 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.

## Conclusão

Esta edição do Lab.com trouxe os principais aspectos do 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 que, por sua vez, permitirá maior padronização e divulgação para laboratórios e médicos dos intervalos de referência da 25(OH)D sugeridos pelas Sociedades Médicas (SBPC/ML e SBEM). O documento está integralmente disponível para consulta, conforme referência a seguir.

Para adequada análise da 25(OH)D, uma indicação correta da solicitação do exame, o processamento adequado da amostra associados a uma interpretação/avaliação crítica dos resultados são essenciais para que se indique um tratamento eficaz baseado nas evidências científicas atuais.

**Assessoria Científica – Lab Rede**

## Referência

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. Disponível em [http://www.sbpc.org.br/wp-content/uploads/2017/12/PosicionamentoOficial\\_SBPCML\\_SBEM.pdf](http://www.sbpc.org.br/wp-content/uploads/2017/12/PosicionamentoOficial_SBPCML_SBEM.pdf). Última consulta em 19/12/2017.