

Aspectos da absorção no metabolismo do cálcio e vitamina D*

Absorption aspects of calcium and vitamin D metabolism

Vera Sônia Grüdtner¹, Pedro Weingrill² e Antonio Luiz Fernandes²

RESUMO

Nesta revisão, analisam-se os aspectos da absorção do cálcio e da vitamina D, comenta-se a necessidade diária do íon, variando com a faixa etária e a suplementação, quando se fizer necessária. Salientam-se as formas de apresentação de cálcio e a quantidade desse elemento nos leites em geral e nos reduzidos em lactose. A vitamina D, fundamental para a absorção do cálcio, passa por um processo metabólico complexo ao nível do aparelho digestivo e rins, até a formação do seu metabólito ativo. Comenta-se a importância dos receptores de vitamina D (VDR) nas células intestinais. O cálcio apresenta três etapas no processo absorptivo, em que a primeira, intraluminal, sofre influência de vários fatores que aumentam ou diminuem sua absorção. A segunda, complexa, é a absorção transcelular, dependente de vitamina D. A terceira etapa, plasmática, varia com o nível de albumina, com o pH sérico e outros fatores. Analisando todos os aspectos da absorção, pode-se entender melhor a gênese de doenças relacionadas à deficiência destes elementos. Assim sendo, a determinação da causa da perda de massa óssea é importante para uma orientação terapêutica adequada.

Palavras-chaves: osteoporose, osteomalacia, absorção de cálcio, metabolismo da vitamina D, massa óssea

ABSTRACT

The mechanisms of calcium and vitamin D absorption in the gastrointestinal tract are revised and comments about the daily necessity of the ion in the different ages are made, as well as the

necessity of supplementation. The different forms of calcium presentation and the amount of this element in the various types of processed milk are discussed. Vitamin D, essential for the calcium absorption, goes through a complex metabolism process at the intestinal and renal systems, until the formation of its active metabolite. VDR receptors for vitamin D are discussed. Calcium has three steps in its absorption process: intraluminal, intracellular, which is complex and is vitamin D dependent, and plasmatic, which is influenced by serum albumin, pH, and other factors. Analysing all the absorption aspects makes it easier to understand the genesis of diseases related to deficiency of these elements. Thus the correct determination of the causes of bone mineral content loss is important for a correct therapeutic orientation.

Key words: osteoporosis, osteomalacia, absorption of calcium, metabolism of vitamin D, bone mass

INTRODUÇÃO

O equilíbrio nutricional é indispensável para manter todos os processos biológicos. O trato digestivo é a maior via de absorção de nutrientes e não é surpresa encontrar-se significativas anormalidades no metabolismo mineral e ósseo, em pacientes com vários tipos de distúrbios digestivos que desestabilizam o complexo mecanismo de absorção, como doenças gastrintestinais disabsortivas, doenças hepatobiliares, doenças pancreáticas, doenças inflamatórias intestinais, gastrectomias e ressecções intestinais^(1,2). O cálcio é um elemento fundamental ao organismo, porém não é produzido endogenamente e somente é adquirido através da ingestão diária de alimentos que o contêm. A grande maioria da população não ingere quantidades adequadas deste elemento^(2,3). Existem várias formulações para suplementação de cálcio que, como veremos adiante, devem, dependendo do paciente, ser individualizadas, buscando-se uma melhor absorção. A vitamina D, embora disponha de uma via endógena de formação (pele), tem em seu aporte exógeno um importante fator para a manutenção de níveis ideais às necessidades orgânicas. Seu metabolismo é complexo desde a fase intraluminal, em que ne-

* Liga para Estudos e Investigação da Osteoporose (LEIO). Sociedade Joinvillense de Medicina. Recebido em 16/10/96. Aprovado, após revisão, em 13/6/97.

1. Gastroenterologista.
2. Reumatologista.

Endereço para correspondência:
LEIO – Sociedade Joinvillense de Medicina
Rua General Sampaio, 34
89201-520 – Joinville, SC
E-mail: weingrill@netville.com.br

cessita manter-se em suspensão para ser absorvida e em seguida ser hidroxilada em nível hepático e renal para tornar-se ativa.

Tanto o cálcio como a vitamina D, quando ingeridos, passam por mecanismos de absorção em que interagem vários fatores⁽⁴⁾. Há efetivamente uma relação entre deficiência de absorção de cálcio e/ou vitamina D e perda de massa óssea, o que leva a se considerar de muita importância o entendimento dos mecanismos de absorção e dos fatores que neles interferem. Nesta revisão procura-se entender os principais passos no processo de absorção dessas substâncias.

CÁLCIO

O cálcio é o mineral mais abundante do corpo humano. Corresponde a 1 ou 2% do peso corporal e ocorre numa percentagem de 39% em relação a outros minerais. Sua distribuição é de 99% nos ossos e 1% no sangue, espaço extracelular e células de tecidos moles. É necessário, para a formação e manutenção da matriz óssea, estabilizar membranas de células excitáveis como músculos e nervos, participar do processo de coagulação do sangue e na atividade de diversas enzimas. O cálcio é necessário para o crescimento e desenvolvimento dos ossos e dentes. A concentração de cálcio nos tecidos é variável e na célula é encontrado principalmente no retículo endoplasmático e mitocôndrias⁽⁴⁾. A ingestão ideal de cálcio é aquela que conduz a um pico de massa óssea adequado na criança e adolescente, mantenha-o no adulto e minimize a perda na senilidade^(3,5,6).

QUADRO 1

Necessidades ideais de cálcio recomendadas pelo Painel de Consenso do "National Institutes of Health"⁽⁵⁾

Faixa etária	Miligramas de cálcio por dia
Lactentes	
- Do nascimento aos seis meses	400
- Dos seis meses a um ano	600
Crianças	
- Um a cinco anos	800
- Seis a dez anos	800 a 1.200
Adolescentes e adultos jovens	
- 11 a 24 anos	1.000
Homens	
- 25 a 65 anos	1.000
- Mais de 65 anos	1.500
Mulheres	
- 25 a 50 anos	1.000
- Mais de 50 anos (pós-menopausa)	
com terapia de reposição hormonal	1.000
sem terapia de reposição hormonal	1.500
- Mais de 65 anos de idade	1.500
Grávidas e lactantes	1.200 a 1.500

A necessidade diária de cálcio no adulto é de 800 a 1.000 mg, sendo que as crianças, gestantes e os idosos necessitam de aporte maior (quadro 1).

A suplementação de cálcio necessária à manutenção da absorção, diminuída em várias situações clínicas, pode ser feita com diversos tipos de sais de cálcio, tais como: citrato, lactogluconato, lactato, carbonato e outros⁽⁷⁾. Devem ser administrados durante as refeições devido à maior solubilidade do mineral por sua ligação com ligandinas⁽⁸⁾, como descrito adiante. Existem muitas formulações de cálcio, devendo-se levar em consideração a percentagem do cálcio elementar na composição, como mostrado no quadro 2.

Dos alimentos que contêm cálcio, destacam-se principalmente o leite e seus derivados (quadro 3).

O mecanismo de absorção do cálcio é complexo, envolvendo vários fatores como: vitamina D, ATPase, fosfatase

QUADRO 2

Algumas formulações de cálcio

Tipos de sal	% cálcio
Carbonato	40,0
Citrato	30,0
Fosfato (dibásico)	24,4
Fosfato (tribásico)	38,8
Lactato	18,4
Lactogluconato	12,9

QUADRO 3

Concentração de cálcio no leite e derivados (estas concentrações variam de acordo com a marca comercial do produto)^(9,10)

Alimento (100 gramas)	Miligramas de cálcio
Leite de vaca magro	106
Leite de vaca desnatado	124
Leite em pó desnatado	1.049
Leite em pó semidesnatado	982
Leite em pó integral	994
Leite em pó reduzido em lactose	600
Leite em pó isento de lactose	90 a 450
logurte com sabor de frutas, semidesnatado	157
logurte natural desnatado	226
logurte natural semidesnatado	207
Leite condensado	262
Chocolate com leite, açucarado	216
Queijo prato	1.023
Queijo-de-minas	685
Queijo parmesão	1.357
Queijo provolone	925
Queijo suíço	1.086
Sorvete de leite	137

Adaptado da Tabela de composição química dos alimentos - Franco G.⁽⁹⁾

alcalina intestinal, fatores que aumentam ou diminuem sua solubilidade, proteína ligadora de cálcio no enterócito (*calbindin*), proteína ligadora de cálcio no plasma e outros. Podemos considerar três etapas neste processo^(4,11,12).

Primeira etapa: intraluminal

A quantidade de cálcio absorvida é determinada pela ingestão e pela capacidade de absorção intestinal. Se a ingestão é baixa, a absorção é alta, enquanto na ingestão alta a absorção é menor⁽¹³⁾. Tem-se a absorção saturável transcelular, dependente de vitamina D, e a absorção não saturável intercelular, que é dependente da concentração de cálcio intraluminal. Nesta etapa há interferência de fatores na luz intestinal, aumentando ou diminuindo a absorção.

- *pH* – O cálcio é solúvel em meio ácido, sendo que em pH alcalino precipita. Este mineral, para manter-se em suspensão no conteúdo intestinal, está preso a ligandinas (grupo carboxil ou grupos amino de proteínas e grupos quelados em cofatores ou enzimas). As ligandinas, que têm duas cargas, ligam-se ao cálcio. A secreção normal gástrica (pH 1 a 2) é suficiente para liberar o mineral da ligandina em troca do H⁺. Assim, o cálcio está pronto para ser absorvido, servindo a ligandina para impedir sua precipitação⁽⁸⁾. Em meio alcalino aumenta a ligação cálcio-fosfato, formando fosfato de cálcio, que é insolúvel e eliminado pelas fezes. No delgado, à medida que o pH aumenta em direção ao íleo, eleva-se a concentração do fosfato intestinal, havendo precipitação do cálcio e deficiência da absorção. Dessa maneira, sua maior absorção é ao nível de duodeno e jejuno proximal⁽¹²⁾.

- *Atividade de lactase*⁽¹⁴⁻¹⁶⁾, caseinato e citrato. O cálcio é muito pouco solúvel em água. A forma em que é ingerido e o seu grau de solubilidade no conteúdo intestinal afetam sua absorção. Sabe-se que 60 a 75% do cálcio ingerido diariamente é o contido no leite e/ou derivados. Como o pH do leite é alcalino, o cálcio se mantém em suspensão pela formação de caseinato de cálcio, citrato de cálcio e complexo a lactose⁽¹⁷⁾. A lactose é um dissacarídeo formado por glicose e galactose que na borda em escova do enterócito sofre ação da lactase, desdobrando-se nestes monossacarídeos e liberando o cálcio. Em função destes três componentes, lactose, caseinato e citrato, que mantêm a solubilidade do cálcio no leite, parece explicar-se a sua melhor absorção em relação ao cálcio contido em outras formas alimentares.

Observando-se que nos leites com redução do conteúdo de lactose também há redução da quantidade de cálcio, deduz-se que a presença da lactose é importante para a manutenção do cálcio no leite.

- *Aminoácidos* – A lisina e a arginina levam a maior solubilidade do cálcio, com diminuição de formação do sal fosfato, aumentando assim sua absorção⁽¹²⁾.

- *Gorduras* – Triglicerídeos de cadeia longa – TCL (ovos, nata, manteiga, carnes gordas, leite integral, óleos e gorduras contendo TCL, etc.) em quantidades normais na dieta,

por apresentarem um mecanismo de absorção mais complexo, diminuem o trânsito intestinal, mantendo mais tempo o contato do cálcio com a mucosa e levando a aumento da absorção. Já gorduras em excesso, não digeridas, como nos casos de pancreatite ou doenças disabsortivas intestinais, levam a precipitação do cálcio por formação de sais insolúveis (estearato de cálcio). Nestes casos também há perda de vitamina D, que, sendo lipossolúvel, não é mantida em suspensão⁽¹⁷⁾.

- *Ácido fítico, ácido oxálico, celulose, alginatos, álcool, antiácidos, bloqueadores da secreção ácida, colestiramina e tetraciclina*^(12,17-20) – Diminuem a absorção do cálcio por redução da solubilidade, quer por alteração do pH, quer por formação de sais insolúveis como fitato e oxalato de cálcio. O ácido fítico é encontrado na casca de cereais, mais na aveia e soja, e se combina com o cálcio, formando fitato de cálcio. O ácido oxálico é encontrado no chocolate, na pimenta, em nozes, em alguns vegetais como folhas de ruibarbo, folhas de beterraba, acelga, espinafre, cenoura, cebola verde, batata doce, algumas frutas como morango, laranja, figo e bebidas como chá e tipo “cola”^(21,22). Combina-se com o cálcio formando oxalato de cálcio (quadro 4).

QUADRO 4

Relação entre a absorção do cálcio e substâncias ingeridas

Diminuem a absorção	Aumentam a absorção
Fosfatos	Proteínas
Fitatos (aveia, outros cereais)	Lactose
Celulose	Lisina
Triglicerídeos de cadeia longa não metabolizados	Arginina
Bloqueadores de secreção ácida	Triglicerídeos de cadeia média (coco, água de coco, óleo de milho, óleo de girassol, óleo de oliva)
Alginatos (magaldrato)	Triglicerídeos de cadeia longa metabolizados
Oxalatos (chocolate, nozes, pimenta, acelga, espinafre)	
Álcool	Penicilina, Cloranfenicol
Antiácidos	
Colestiramina	
Cortisol	
Tetraciclina	

- *Motilidade digestiva, secreção, digestão e absorção* – São importantes no processo de absorção do cálcio. Sendo assim, cirurgias que alteram esta fisiologia (gastrectomias, principalmente total e BII)^(8,23), distúrbios pancreáticos, hepáticos, biliares, intestinais (doença celíaca, doença de Crohn,

retocolite ulcerativa, síndrome do intestino curto) vão levar a alterações na absorção⁽²⁴⁻³¹⁾.

- *Gastrite atrófica*, incluindo as induzidas por *Helicobacter pylori*, levam a hipocloridria, com conseqüente aumento da flora aeróbica e anaeróbica na porção alta do tubo digestivo e redução da absorção do cálcio e vitamina D⁽⁸⁾. As bactérias anaeróbicas desconjugam sais biliares levando a deficiência de solubilização de vitamina D, como explicado adiante.

- *Condições de hipoproteïnemia* – Causam problemas de absorção por edema de mucosa e deficiência de proteínas de transporte.

- *Insuficiência renal* – Leva a menor hidroxilação da vitamina D, com conseqüente diminuição da absorção de cálcio^(4,11).

QUADRO 5
Doenças que afetam a absorção do cálcio no intestino

Reduzem	Aumentam
Deficiência de 1,25(OH) ₂ D ₃ – Deficiência de vitamina D – Raquitismo tipo 1, vitamina D dependente – Insuficiência renal crônica – Hipoparatiroidismo	Aumento de 1,25(OH) ₂ D ₃ – Durante crescimento – Hiperparatiroidismo – Sarcóide e outros granulomas (síntese extra-renal de 1,25(OH) ₂ D ₃)
Resistência a 1,25(OH) ₂ D ₃ – Raquitismo tipo 2, vitamina D dependente – ausência ou anormalidade de receptores (VDRI), para 1,25(OH) ₂ D ₃	
Doenças gastrintestinais – Gastrite atrófica – Doença celíaca, Crohn, – Retocolite ulcerativa – Deficiência de lactase – Cirurgias do aparelho digestivo – Gastrectomia total e à BII – Ressecções de intestino delgado	Idiopática – Hipercalcúria (pode também incluir aumento da sensibilidade a 1,25(OH) ₂ D ₃ ou aumento da absorção por mecanismo independente de vit. D

* Adaptado de Bockus Gastroenterology, 1994⁽¹⁴⁾

Segunda etapa: intracelular

A absorção do cálcio intestinal ocorre 50% por mecanismos transcelulares e 50% por transferência passiva através do espaço intercelular (*solvent drag*)⁽¹¹⁾. O transporte celular de cálcio é intenso no duodeno e jejuno proximal, sendo em menor quantidade no cólon proximal, pouco ocorrendo no jejuno distal e no íleo, pela ausência de sistemas carreadores específicos dependentes de 1,25(OH)₂D₃ e pH adequado nestes segmentos^(32,33). O transporte passivo intercelular (*solvent*

drag) ocorre entre as células do epitélio absorptivo, é dependente de alta concentração do cálcio intraluminal e independente de vitamina D.

O transporte transcelular de cálcio ocorre do lume intestinal em direção ao capilar sanguíneo, por processo ativo na sua maior parte, por diferença de potencial eletroquímico transepitelial, através da borda em escova do enterócito⁽³⁴⁾. Devido à alta concentração de cálcio no lume intestinal, em relação ao citoplasma do enterócito, há maior negatividade intracelular, com grande diferença de potencial eletroquímico favorecendo a entrada de cálcio na célula. Na borda em escova, o cálcio liga-se a *calbindin* (CaBP)⁽⁴⁾, ligação esta necessária para manutenção de cálcio em solução, já que é pouco solúvel em meio aquoso. Esse processo é regulado pela vitamina D, independentemente de transcrição genética. A vitamina D interage na membrana plasmática da borda em escova, cuja camada lipídica tem baixa permeabilidade a íons bivalentes e trivalentes, abrindo os canais de cálcio^(11,33). Isso parece dever-se ao aumento da síntese de fosfatidilcolina a partir de fosfatidiletanolamina na borda em escova, levando a aumento da fluidez da membrana citoplasmática e permeabilidade ao cálcio. Esta resposta é específica para a 1,25(OH)₂D₃ (calcitriol) e não a outros lipídios⁽³⁴⁾. Dechant *et al.* mostraram que a deficiência de calcitriol leva à má absorção de cálcio devido à resistência da membrana do enterócito à entrada deste íon⁽³⁵⁾. A administração de calcitriol foi associada a um aumento da passagem de cálcio através de vesículas pela borda em escova. Ao entrar na borda em escova do enterócito o cálcio deve ligar-se a um transportador que até 1970 acreditava-se ser a fosfatase alcalina intestinal, assim como uma cálcio-ATPase. Naquele ano foi identificada a presença da proteína carreadora – *calbindin* (CaBP) – na membrana da célula e ficou demonstrado que a 1,25(OH)₂D₃ fixa a CaBP em pequena quantidade na membrana apical do enterócito. Já a concentração de CaBP no citoplasma é muito maior⁽³²⁾. A *calbindin* é dependente de calcitriol^(4,36). O cálcio é deslocado na célula em direção ao interior das organelas⁽³⁷⁾ (mitocôndrias e retículo endoplasmático), onde é estabilizado e estocado em formas não cristalinas por ligandinas como Mg-ATP e fosfocitrato⁽⁴⁾.

O cálcio estocado necessita ser liberado para o exterior da célula. Pela ação da neurotensina, serotonina e acetilcolina, há ativação da hidrólise do fosfatidil-inositol (PIP₂), encontrado na membrana plasmática, originando o 1,4,5 trifosfato de inositol (PIP₃), que se difunde para o interior da célula, estimulando a liberação do cálcio destes estoques⁽³⁸⁾. Na membrana basolateral, o cálcio é liberado para o espaço intersticial por dois processos ativos:

- Dependente de Ca⁺⁺-ATPase. Para hidrólise de cada molécula de ATP há efluxo de uma molécula de cálcio. Este processo é estimulado pela fosfatase alcalina intestinal, cuja atividade é aumentada pela 1,25(OH)₂D₃^(4,11).

- Dependente de Na⁺K⁺-ATPase localizada na membrana basolateral (bomba de sódio-potássio). Para cada cálcio efluído há entrada de três sódios na célula.

Estes mecanismos de influxo e efluxo de cálcio e sódio regulam a concentração de cálcio intracelular. Na ausência destes mecanismos, as células não manteriam a concentração de cálcio e haveria acúmulo do íon no ambiente intracelular⁽⁴⁾.

Tem sido descrito que o óxido nítrico (NO) teria efeito pró-absorvivo no transporte do cálcio no trato gastrointestinal. Assim sendo, poderia estar envolvido na regulação da absorção do íon, mas os resultados têm sido conflitantes. Parece que o NO tem um papel na absorção de cálcio em condições fisiológicas, sendo que nos casos de má absorção não está definido se exerceria alguma ação⁽³⁹⁾.

Trabalhos mostram que a absorção do cálcio pode ocorrer também no cólon, onde foram identificados vários receptores para 1,25(OH)₂D3 com características similares aos do delgado. Esta capacidade de absorver cálcio parece representar uma reserva funcional em situações em que há queda importante da absorção em consequência de ressecção ou doença extensa de delgado. Em condições normais, porém, não está bem definido se o cólon contribuiria significativamente nesta absorção⁽⁴⁰⁾.

Observações sobre a atividade de peptídeos nestes níveis, principalmente gastrina e colecistoquinina, que, quando administrados em altas doses via parenteral, são estimuladores da secreção de calcitonina, estão levando à observação de possível existência de uma célula C enteral que regularia a secreção de calcitonina⁽⁴¹⁾. A doença celíaca é uma doença que pode levar a uma redução de massa óssea por diminuição da absorção de vitamina D e cálcio. É descrito que também atua diminuindo as secreções digestivas e hormonais gastrointestinais. Dessa forma, levaria a alteração da regulação da célula C na secreção de calcitonina. Essa relação entre célula C enteral e trato gastrointestinal necessita de maiores investigações.

Terceira etapa: plasmática

Ao entrar no capilar venoso o cálcio circulante apresenta-se ligado a proteína em 45 a 50%, sendo que 80% liga-se a albumina e 20% a globulina. Outros 45 a 50% circulam em forma iônica e 8% estão complexados ao citrato, fosfato e sulfato. A albumina apresenta em sua molécula mais ou menos 12 sítios (hipotéticos) de ligação para o cálcio. Em geral nem todos estes sítios estão ocupados, porque, dependendo de vários fatores como, por exemplo, o pH, o cálcio se libera do lócus e circula na forma iônica⁽⁴⁾. A variação na concentração de albumina sérica não interfere no cálcio iônico. Assim, em diversas doenças crônicas há substancial redução de albumina sérica, o que pode diminuir a concentração total de cálcio circulante, mas a concentração de cálcio livre permanecerá normal. Já as alterações do pH modificam as concen-

trações de cálcio iônico. Na acidose aumenta a concentração do íon, por haver diminuição da ligação cálcio-albumina, enquanto que na alcalose aumenta esta ligação, com consequente diminuição de cálcio iônico, que é fisiologicamente ativo⁽⁴⁾. Assim, em um pH de 7,4 cada g/dl de albumina liga 0,8g/dl de cálcio. Essa simples relação pode ser usada para “corrigir” mentalmente o cálcio sérico total quando a concentração de albumina for anormal (ex.: em um soro com albumina de 2,0g/dl o cálcio “corrigido” é de 7,4mg/dl; se a albumina fosse 4,0g/dl, o cálcio seria 9,0mg/dl).

Na circulação há três tipos de cálcio (quadro 6): 1) cálcio ligado à albumina; 2) cálcio complexado a citrato, sulfato ou fosfato; 3) cálcio iônico.

O cálcio ligado à albumina não é ultrafiltrável; o cálcio complexado e o cálcio iônico são ultrafiltráveis, porém só o cálcio iônico é fisiologicamente ativo. O cálcio iônico, conforme as necessidades orgânicas, passa para as células dos tecidos excitáveis e ao tecido ósseo.

QUADRO 6
Esquema demonstrativo das maneiras como o cálcio circula na corrente sanguínea

Não ultrafiltrável	Ultrafiltrável
Cálcio ligado à albumina	Cálcio complexado – Cálcio ionizado

Adaptado de Bourdeau & Attie⁽⁴⁾

VITAMINA D

A vitamina D, além de ser obtida exogenamente, tem também síntese endógena. Necessita ser metabolizada até 1,25(OH)₂D3, que é sua forma ativa e age similarmente aos hormônios esteróides. Origina-se de duas fontes: presente em fontes naturais (na ingesta) e a sintetizada na pele. A vitamina D da ingesta apresenta-se sob duas formas: D2 (calciferol), sintetizada em plantas a partir do precursor ergosterol e a D3 (colecalfiferol), dos alimentos não vegetais. Ambas sofrem o mesmo processo de metabolização para se tornarem ativas (fig. 1).

As doses diárias recomendadas são difíceis de serem obtidas na alimentação normal, pela pequena quantidade contida nos alimentos, a não ser naqueles enriquecidos com esta vitamina⁽⁹⁾ (quadros 7 e 8).

QUADRO 7
Dose diária recomendada de vitamina D

Até 6 meses	300UI
Mais de 6 meses	400UI
Adultos com mais de 24 anos	200UI
Gestantes e lactantes	400UI
Na ausência de exposição ao sol	600 a 800UI

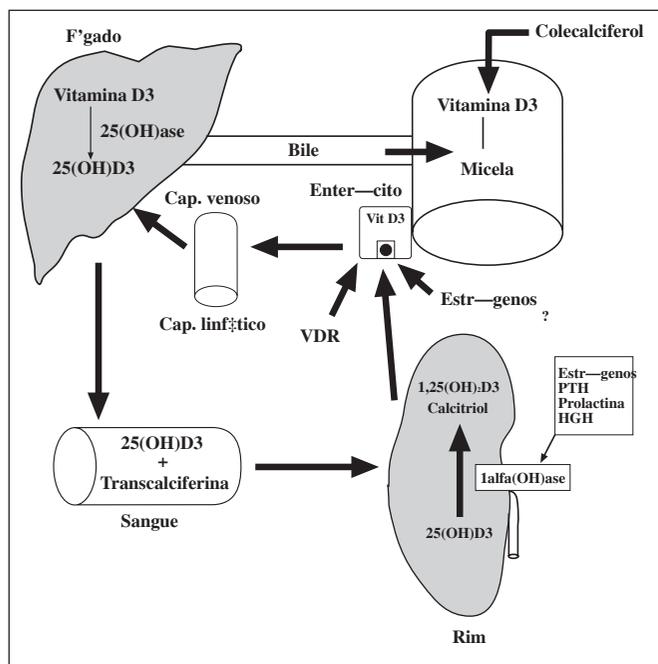


Fig. 1 – Esquema representativo do metabolismo da vitamina D a partir da sua ingestão sob forma de colecalciferol, lipossolúvel, até seu retorno ao enterócito em forma de calcitriol, hidrossolúvel

QUADRO 8
Fontes naturais de vitamina D⁽⁸⁾

Peixes: salmão.
Óleo de fígado de bacalhau, arenque, atum, lambari.
Óleos de certas espécies de cação.
Alimentos enriquecidos: pão, cereais, leite.

A vitamina D3 da pele é produzida a partir do 7-diidrocolesterol (pró-vitamina D3), precursor imediato do colesterol⁽¹¹⁾. Por ação da radiação solar (ultravioleta B), é transformada em pré-vitamina D3, que sofre uma isomerização induzida pelo calor, durante algumas horas, formando-se a vitamina D3⁽⁴²⁾. Esta atinge a circulação, sendo transportada até o fígado, onde se inicia o processo de hidroxilação. A vitamina D ingerida precisa ser mantida em suspensão no intestino delgado proximal, para ser absorvida. Por ser lipossolúvel, há necessidade da formação de micelas através de sais biliares conjugados para manter-se em suspensão no lume intestinal, que é aquoso. É absorvida pela membrana do enterócito por simples difusão. Dentro da célula é metabolizada a quilomícrons, assim passa ao sistema linfático e após ao venoso, indo ao fígado, onde é hidroxilada a 25(OH)D3. Esta primeira hidroxilação em nível hepático ocorre pela ação da enzima 25-hidroxilase (25(OH)ase), encontrada no sistema microssomal do fígado, onde também há uma NADP-citocromo P450-redutase, sendo esta a mesma via de metaboli-

zação de muitos esteróides e drogas⁽⁴³⁾. A enzima 25(OH)ase é também encontrada nas mitocôndrias e é responsável pela concentração de 25(OH)D3 circulante. A 25(OH)D3 liga-se a uma proteína transportadora que tem alta afinidade e especificidade por este metabólito, a transcalfiferina, uma α -globulina sintetizada no fígado. Ínfima quantidade de 25(OH)D3 é encontrada livre. A 25(OH)D3 ligada vai ao rim, onde, no túbulo contornado proximal, sofre uma segunda hidroxilação ao nível do carbono 1 de sua molécula, pela ação da enzima 1- α -hidroxilase 1 α (OH)ase⁽⁴⁾. Esta enzima é de origem renal e é ativada pelo PTH, pelo AMPc nefrogênico, estrógenos, prolactina e hormônio de crescimento. Obtém-se assim a 1,25 diidroxicolecalciferol 1,25(OH)₂D3, o calcitriol, que é a vitamina D3 hidrossolúvel e ativa no metabolismo do cálcio^(4,12,32,43). O calcitriol age no intestino delgado ao nível do enterócito, onde estimula a síntese da proteína ligadora de cálcio, *calbindin* (CaBP), necessária ao transporte intracelular do cálcio⁽⁴⁾, conforme descrito anteriormente. Também atua na borda em escova do enterócito, facilitando a penetração do cálcio, por alterar a permeabilidade da membrana a este íon. A 1,25(OH)₂D3 tem seu efeito biológico através de receptores para vitamina D (VDR), predominantemente nucleares⁽⁴²⁾, com afinidade mil vezes maior a este metabólito, quando comparado a 25(OH)D3. Parece ter o estrógeno uma ação indutora na síntese destes receptores⁽⁴⁴⁾. Analogamente a outros hormônios esteróides, a 1,25(OH)₂D3 circulante entra na célula-alvo e liga-se a um receptor nuclear VDR. Sabe-se que este VDR deve se complexar ao receptor X do ácido retinóico (RXR), para formar um complexo heterodímero com a 1,25(OH)₂D3.

Uma vez formado, este complexo interage com o elemento de resposta da vitamina D (VDRE) no DNA. Esta interação leva à transcrição dos genes e a síntese de RNAm para várias proteínas, como a osteocalcina e fosfatase alcalina nos osteoblastos e *calbindin* nas células intestinais. Os genes VDR são polimorfos, o que determina diferentes respostas a 1,25(OH)₂D3 na absorção do cálcio intestinal. Estudos vêm demonstrando que indivíduos com genótipo VDR de genes alelos “bb” têm maior densidade mineral óssea, quando comparados aos de alelos “BB”⁽⁴⁵⁾. Mulheres com a variante “BB” do VDR têm menor absorção de cálcio quando em regime de baixa quantidade deste íon na dieta⁽⁴⁶⁾. A concentração do VDR intestinal diminui com a idade⁽⁴⁷⁾, podendo ser uma causa da resistência a 1,25(OH)₂D3 no idoso, com conseqüente diminuição da absorção de cálcio.

A absorção da vitamina D está prejudicada nas doenças que apresentam alterações do fluxo biliar: colestase, litogênese, diminuição da circulação entero-hepática de sais biliares^(48,49), nos casos em que há desconjugação dos sais biliares por aumento da flora anaeróbica (cirrose biliar primária⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾, Crohn⁽⁵²⁾, doença do íleo terminal, alça cega)^(1,48,51), nas doenças disabsorptivas (doença celíaca, Crohn, síndrome do

intestino curto)^(52,53), e nas gastrectomias (por alteração da motilidade e absorção)^(26,28). Na doença hepática crônica têm sido encontradas concentrações séricas normais de 25(OH)D3; só em casos de doença acentuada há diminuição desses níveis devido a dois fatores^(43,50): 1) diminuição da atividade da enzima 25(OH)ase; 2) diminuição de proteína ligadora de 25(OH)D3.

Em condições em que há prejuízo da segunda hidroxilação, em nível renal, da 25(OH)D3, os níveis sanguíneos deste metabólito podem aumentar muito e inibir a ação da 25(OH)ase hepática (*feed-back*)⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾.

COMENTÁRIOS

Analisando-se todos os aspectos, principalmente no que se refere aos mecanismos de absorção do cálcio e vitamina D, pode-se verificar de forma mais clara a importância que isso vem a ter na gênese de doenças relacionadas à deficiência destes elementos. Sabe-se que tanto a deficiência de um ou outro pode levar a desmineralização óssea. Nesse sentido é que se deve determinar a causa principal da osteomalacia ou da osteoporose. Nestes casos, tem-se que optar por tratamentos que irão corrigir, ou de alguma forma diminuir, os distúrbios causadores da absorção prejudicada, pois assim vai-se ao encontro da alteração metabólica e sua correção e não somente tentar obter resultados no sentido de bloquear a desmineralização do osso. Deve-se observar que a administração de cálcio a indivíduos com distúrbios da absorção deve ser adequada na formulação do sal. O carbonato de cálcio, que é o sal mais utilizado na suplementação deste íon, não terá seu efeito satisfatório em situações em que haja aumento do pH gástrico, como gastrites atroficas ou gastrectomias tipo BII. Nestes casos, seria ideal o uso de sais que têm sua absorção em pH mais alto, como é o caso do citrato. Deve-se também levar em consideração indivíduos com doenças úlcero-pépticas que estão utilizando antiácidos, bloqueadores H2 ou bloqueadores da bomba de prótons. Os preparados com citrato têm menor proporção de cálcio; no entanto, são muito mais solúveis que o carbonato, o que os torna importantes para pacientes com hipocloridria⁽²⁾. Todavia, em pacientes com diarreia crônica a suplementação de cálcio em forma de citrato poderá manter a diarreia.

Nos casos de síndromes disabsortivas como a doença de Crohn e a doença celíaca, sendo esta a que se tem observado causar maior perda de massa óssea, o tratamento da doença básica, principalmente com suporte nutricional adequado, é o fator predominante para se dar condições a que o tubo digestivo possa novamente absorver cálcio e vitamina D. A doença celíaca pode se apresentar de forma monossintomática com quadro prematuro de osteoporose^(33,54-56). Osteomalacia, fraturas patológicas e osteoporose podem ocorrer como aspecto da doença celíaca, particularmente nos quadros intensos de má absorção que levam a deficiência de vitamina

D e conseqüentemente interferência na absorção do cálcio. Parece que a diminuição da densidade mineral óssea é uma forma comum de apresentação da doença celíaca^(56,57). Nos casos de perda de massa óssea sem causa aparente e sem clínica de má absorção ou distúrbio digestivo, tem-se dado mais atenção aos testes imunológicos de diagnóstico de doença celíaca (anticorpo anti gliadina = AGA, anticorpo anti endomísio = IgA – EMA), reduzindo-se assim a necessidade de biópsia de delgado para diagnóstico^(58,59).

Alguns aspectos que na prática diária podem passar despercebidos também devem ser vistos, como a deficiência de lactase, problema comum em adultos e que vem sendo observado cada vez com maior freqüência^(10,13,16). Nestes casos, o teste de sobrecarga de lactose se faz necessário. Uma vez detectada tal deficiência, deve-se orientar o paciente a ingerir leite que contenha baixo teor de lactose. Como estes produtos contêm menor quantidade de cálcio, deverá ser feita a suplementação. Conforme a literatura vem mostrando, a ingestão de leite é sem dúvida uma das melhores formas de se obter cálcio e, com relação às formulações, sugere-se a tomada junto com os alimentos, quando parece haver melhor aproveitamento e absorção do cálcio⁽⁸⁾. Da mesma forma, deve-se estar atento à vitamina D, que, sendo lipossolúvel, sua absorção será prejudicada quando houver alterações de secreção biliar como colestase, desconjugação de sais biliares como a alça cega e outras afecções. Nestes casos, devemos utilizar a forma hidrossolúvel de vitamina D (calcitriol), para que haja absorção adequada.

A idade traz uma série de modificações em todo o metabolismo orgânico e dessa forma acomete também o aparelho digestivo. Indivíduos com mais de 60 anos podem já apresentar hipocloridria⁽⁶⁰⁾ e deficiência de absorção de cálcio e vitamina D, bem como diminuição da metabolização da 25(OH)D3 em nível renal e maior resistência ao calcitriol, por diminuição da concentração dos receptores VDR nas células intestinais. Assim, além da suplementação de cálcio, o aporte de vitamina D também deve ser em forma adequada.

Pelo exposto, podemos concluir que na avaliação do paciente com síndrome de má absorção e indivíduos idosos, devemos ter em mente os possíveis fatores que interferem na absorção do cálcio e da vitamina D, para que possamos adequar a cada caso uma terapêutica eficaz.

REFERÊNCIAS

1. Gasbarrini G, Corazza GR: Intestinal malabsorption and related clinical syndromes. *Ann Ital Med Int* 7: 185-188, 1993.
2. Levenson DL, Bockman RS: A review of calcium preparations. *Nutr Rev* 52: 221-232, 1994.
3. Olsen WA, Lloyd ML: *Bockus Gastroenterology*, 5th ed, Saunders, 1994, Vol. 2, p. 955-963.
4. Bourdeau JE, Attie MF: Calcium metabolism. In Maxwell & Kleeman's: *Clinical disorders fluids and eletrolites metabolism*, 5th ed, McGraw Hill, 1994, p. 243-306.

5. NIH Consensus Development Panel on Optimal Calcium Intake. *JAMA* 272: 1942-1948, 1994.
6. Cooper C, Cawley M, Bhalla A et al: Childhood growth, physical activity, and peak bone mass in women. *J Bone Miner Res* 10: 940-947, 1995.
7. Nicar MJ, Park C: Calcium bioavailability from calcium carbonate and calcium citrate. *J Clin Endocrinol Metab* 61: 391-393, 1985.
8. Cater RE: The clinical importance of hypochlorhydria (a consequence of chronic *Helicobacter* infection): its possible etiological role in mineral and aminoacid malabsorption depression and other syndromes. *Med Hypotheses* 39: 375-383, 1992.
9. Franco G: Tabela de composição química dos alimentos, 9ª ed, 1996.
10. Galvão LC, Fernandes MIM, Sawamura R: Conteúdo de lactose e atividade de B galactosidase em derivados de leite no Brasil. *Arq Gastroenterol* 32: 8-14, 1995.
11. Johnson JA, Kumar R: Renal and intestinal calcium transport: roles of vitamin D and vitamin D-dependent binding proteins. *Semin Nephrol* 14: 119-128, 1994.
12. Turnberg LA, Riley SA: Digestion and absorption of nutrients and vitamins. In *Sleisenger & Fordtran: Gastrointestinal Disease*, 5ª ed, Saunders, 1993, p. 977-1008.
13. Norman DA, Fordtran JS, Brinkley LJ et al: Jejunal and ileal adaptation to alterations in dietary calcium. *Clin Invest* 67: 1599-1603, 1981.
14. Selub SE: Digestion and Absorption. In *Bockus Gastroenterology*, 5th ed, Saunders, 1994, p. 941-953.
15. Corazza GR, Benati G, DiSario A et al: Lactose intolerance and bone mass in post menopausal Italian women. *Br J Nutr Mar* 73: 479-487, 1995.
16. Vernia P, Ricciardi MR, Frandina C, Bilotta T, Frieri G: Lactose malabsorption and irritable bowel syndrome. Effect of a long-term lactose-free diet. *Ital J Gastroenterol* 27: 117-121, 1995.
17. Corman LC: Nutrição clínica. *Clin Med Am Norte* 4: 958-969, 1993.
18. DeAngelis RC: Nutrition – Physiology Link. *Arch Gastroenterol* 32: 35-39, 1995.
19. Weser E, Urban E: Short bowel syndrome. In *Bockus Gastroenterology*, 5th ed, Saunders, 1994, Vol. 2, p. 609-613.
20. Heaney RP, Weaver CM, Fitzsimmons ML: Soybean phytate content: effect on calcium absorption. *Am J Clin Nutr* 53: 745-747, 1991.
21. Weaver CM, Heaney RP, Martin BR, Fitzsimmons ML: Human calcium absorption from whole-wheat products. *J Nutr* 121: 1769-1975, 1991.
22. Avioli LV: La controversia sobre el calcio y la ración dietética recomendada. In *El Síndrome Osteoporótico – Detección, Prevención y Tratamiento*, Madrid, Ediciones CEA, S.A., 1989, p. 45-52.
23. Belloso R: Consecuencias nutricionales de la cirugía gastrointestinal. *GEN* 45: 127-130, 1991.
24. Bernstein CN, Seeger LL, Sayer JW, Anton PA, Artinian L, Schanahan F: Decreased bone density in inflammatory bowel disease is related to corticosteroid use and on disease diagnoses. *J Bone Miner Res* 10: 250-256, 1995.
25. Rocha AFG, Meguerian BA, Alzamona CC: Densitometria óssea. *Ars Curandi* 24: 24-26, 1992.
26. Leitão OR, Amarante HBMS: Síndrome pós-gastrectomia. *JBM* 46: 28-34, 1984.
27. Mazure R, Vasquez H, Gonzales D et al: Bone mineral affection in asymptomatic adult patient with celiac disease. *Am J Gastroenterol* 89: 2130-2134, 1994.
28. May RJ, Nath BJ, Schapiro: Absorção intestinal alterada na doença. Nutrição em cirurgia: 515-538, 1995.
29. Pistorius LR, Sweidan WH, Purdie DW et al: Coeliac disease and bone mineral density in adult female patients. *Gut* 37: 639-642, 1995.
30. Carbonel F, Cosnes J, Chevret S et al: The role of anatomic factors in nutritional autonomy after extensive small bowel resection. *J Parenteral Enteral Nutr* 20: 275-279, 1996.
31. Lupattelli G, Fuscaldo G, Costellucci G, Ciuffetti G, Pelli M, Mannarino E: Severe osteomalacia due to gluten-sensitive enteropathy. *Ann Ital Med Int* 9: 40-43, 1994.
32. Karbach U: Neuere befunde über mechanismen und regulation des intestinalen kalziumtransport. *Z Gastroenterol* 32: 500-513, 1994.
33. Colston KW, Mackay AG, Finlayson C, Wu JCY, Maxwell JD: Localisation of vitamin D receptor in normal human duodenum and in patients with coeliac disease. *Gut* 35: 1219-1225, 1994.
34. Liang CT, Barnes J, Sacktor B, Takamoto S: Alterations of duodenal vitamin D calcium-binding contents and calcium uptake in brush border membrane vesicles in aged Wistar rats: role of 1,25(OH)₂D₃. *Endocrinology* 128: 1780-1784, 1991.
35. Dechant KL, Goa KL: Calcitriol: a review of its use in the treatment of post menopausal osteoporosis. *Drugs Aging* 5: 300-317, 1994.
36. Cannigia A, Nuti R, Lore F, Martini G, Turchetti V, Righi G: Long-term treatment with calcitriol in post menopausal osteoporosis. *Metabolism* 39 (Suppl 1): 43-49, 1990.
37. Lissos TW, Beno DWA, Davis BH: 1,25-dihydroxyvitamin D₃ activates Raf Kinase and Raf Perinuclear Translocation via a Protein Kinase C-Dependent Pathway, 1993, Vol. 268, p. 25132-25138.
38. Kawakami E: Fisiologia do transporte intestinal de eletrólitos. *Revisão. Arq Gastroenterol* 28: 101-113, 1991.
39. Shleiffer R, Mgalluser RF: Intestinal absorption of calcium in vivo is dependent on endogenous nitric oxid. *J Pharmacol Exp Ther* 275: 1427-1432, 1995.
40. Elsharyd A, Syed R, Tyagi S, Khudeira AK, Haring JM, Dudeja PK: Calcium transport mechanism in human colonic apical membrane vesicles. *Gastroenterology* 109: 876-884, 1995.
41. Deftos LJ: Calcitonin. In: *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 2ª ed, Raven, 1993, p. 70-75.
42. Holick MF: Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, 3ª ed, Lippincott-Raven, 1996, p. 74-81.
43. Cannigia A, Lore F, DiCairano G, Nuti R: Main endocrine modulators of vitamin D hydroxylases in human pathophysiology. *J Steroid Biochem Mol Biol* 27: 815-824, 1987.
44. Marsch MS: Bone disease and gluten sensitivity: time to act, time to treat and to prevent. *Am J Gastroenterol* 89: 2105-2107, 1994.
45. Morrison Na QJJC, Tokita A, Kellu PJ et al: Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 367: 284-287, 1994.
46. Dawson-Hughes B, Susan HS, Susan F: Calcium absorption on high and low calcium intakes in relation to vitamin D receptor genotype. *J Clin Endocrinol Metab* 80: 3657-3660, 1995.
47. Wémeau JL: Calcitropic hormones and ageing. *Horm Res* 43: 76-79, 1995.
48. Wills MR, Savoy J: Vitamin D metabolism and chronic liver disease. *Ann Clin Lab Sci* 14: 189-197, 1984.
49. Dible JB, Sheridan P, Lorowsky MS: A survey of vitamin D deficiency in gastrointestinal and liver disorders. *Q J Med* 53: 119-134, 1984.
50. Compston JE: Hepatic osteodystrophy: vitamin D metabolism in patients with liver disease. *Gut* 27: 1073-1090, 1986.

-
-
51. Diamond T, Stiel D, Mason R et al: Serum vitamin D metabolites are not responsible for low turnover osteoporosis in chronic liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 69: 1234-1239, 1989.
 52. Vogelsang H, Ferenci P, Resch H, Kiss A, Gangl A: Prevention of bone mineral loss in patients with Crohn's disease by long-term oral vitamin D supplementation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 7: 609-614, 1995.
 53. Goggins M, Kelleher D: Celiac disease and other nutrient related injuries to the gastrointestinal tract. *J Gastroenterol* 89: S2-S13, 1994.
 54. Masure RM, Vazquez H, Gonzalez D et al: Early changes of body composition in asymptomatic celiac disease patients. *Am J Gastroenterol* 91: 726-730, 1996.
 55. McFarlane XA, Bhalla AK, Reeves DE, Morgan LM, Robertson DAF: Osteoporosis in treated adult coeliac disease. *Gut* 36: 710-714, 1995.
 56. Valdimarsson T, Toss I, Lofman O, Strom M: Bone mineral density in coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 29: 457-461, 1994.
 57. Gonzalez D, Mazure R, Mautalen C, Vazquez H, Bai J: Body composition and bone mineral density in untreated and treated patients with coeliac disease. *Bone* 16: 231-234, 1995.
 58. Grodzinsky E, Hed J: IgA antiendomysium antibodies have a high positive predictive value for celiac disease in asymptomatic patients. *Skoght Allergy* 49: 593-597, 1994.
 59. Vogelsang H, Genser D, Wyatl J et al: Screening for coeliac disease: a prospective study on the value of noninvasive tests. *Am J Gastroenterol* 90: 394-397, 1995.
 60. Ravaglia G, Forti P, Maioli F et al: Calcium regulating hormones in healthy elderly men: regulation to intestinal calcium absorption. *J Biol Res* 12: 323-328, 1994.