



# **Suplementação com vitamina D no doente com dor crónica**

**Bruna Ferreira Ramos**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

**Medicina**

(Mestrado Integrado)

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Doutora Maria Elisa Cairrão Rodrigues Oliveira

maio de 2023

Suplementação com vitamina D no doente com dor crónica

## **Declaração de Integridade**

Eu, Bruna Ferreira Ramos, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 39077 do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã, 2 de maio de 2023,

*Bruna Ferreira Ramos*

Suplementação com vitamina D no doente com dor crónica

## **Dedicatória**

Para a minha irmã Margarida, a minha força motriz. Obrigada por seres perenemente a minha fonte de motivação e conforto.

Suplementação com vitamina D no doente com dor crónica

## **Agradecimentos**

À Professora Doutora Maria Elisa Cairrão, quero agradecer por ter aceitado o convite para me orientar na redação desta dissertação, e pela incessante e incansável disponibilidade, cooperação e paciência.

Gostava de deixar um agradecimento à minha família, em especial à minha irmã, aos meus pais, Paula Silva e Eduardo Silva, e à minha avó, Maria de Fátima, pelo apoio incessante e pelas palavras de encorajamento que sempre me dirigiram, quando mais necessitei. Sem esquecer da minha afilhada Sofia, uma fonte de alegria e inspiração inigualáveis.

Deixo, também, uma palavra de gratidão e reconhecimento a todos os meus amigos, mas de forma particular às minhas colegas de casa e parceiras de vida diária, Catarina Oliveira, Rafaela Ferreira e Inês Lopes, pela ajuda essencial que me providenciaram, com ternura e compreensão, nestes quase 6 anos de amizade. Posso com certeza afirmar que, sem vocês, não teria sido capaz de cumprir os meus objetivos, e por isso ficar-vos-ei, para sempre, grata.

Agracio ainda a Catarina Azevedo, pelo apoio, ainda que remoto, incondicional, e fundamentalmente por todos os momentos em que acreditou no meu caráter e nas minhas capacidades, mesmo quando eu própria não o consegui fazer. És a minha referência de genuinidade e positivismo, e uma das grandes impulsionadoras dos meus sonhos e dos meus objetivos. As minhas conquistas são as tuas conquistas, obrigada.

Ao Ricardo Ferreira, gostava de agradecer pela constância, impassibilidade e carinho com que sempre me motivou, oferecendo um conforto psicológico e emocional imprescindível, e que eu tanto estimo.

Agradeço à C'a Tuna aos Saltos – Tuna Médica Feminina da Universidade da Beira Interior, pela confiança em mim depositada, pelos momentos partilhados em tuna, e pelas memórias e ensinamentos que levo para a vida.

Deixo um agradecimento à minha madrinha, Dra. Francisca Morais, não só um porto seguro a quem sei que posso sempre recorrer, mas um exemplo de excelente pessoa e ótima

Suplementação com vitamina D no doente com dor crónica

profissional; e aos meus afillhados, pelo orgulho que me proporcionam em todas as metas que alcançam.

Termino com uma menção de reconhecimento à Covilhã, à Universidade da Beira Interior e à Faculdade de Ciências da Saúde, que tão bem exerceram o papel de casa, não só no período de redação desta dissertação, mas durante todo o meu percurso académico.

## Resumo

**Introdução:** A dor crónica é uma patologia altamente prevalente na população. É responsável por gastos avultados, é uma das maiores causas de incapacidade e funda uma prioridade em saúde. O tratamento adequado da dor crónica constitui um direito humano, e a suplementação com vitamina D tem ganho destaque, neste âmbito. As ações conhecidas da vitamina D dão-se por meio do seu recetor, que revela uma expressão ampla nos tecidos. Todavia, preconiza-se que esta exerça mais papéis do que os estabelecidos na literatura. A síntese da vitamina D compreende várias etapas e culmina na conversão de calcidiol em calcitriol, a forma mais ativa da vitamina D, classicamente associada à manutenção da homeostase do cálcio e fósforo, mas que conta já com evidências de participação em processos inflamatórios, oxidativos, imunes e genéticos que podem fornecer sustentação à hipótese de que a suplementação com vitamina D pode ser benéfica no doente com diversas patologias, incluindo na dor crónica.

**Métodos:** A pesquisa de artigos foi feita na base de dados MEDLINE, usando os motores de busca *PubMed*, *Elsevier* e *Scopus*, com associações entre o termo MeSH "Vitamin D" e os termos MeSH "Chronic Pain", "Pain Perception", "Myalgia" e "Arthralgia", utilizando os operadores booleanos "AND" e "OR" nas diversas associações. Limitou-se a pesquisa a artigos disponíveis nos idiomas português, espanhol e inglês, e excluíram-se os artigos de âmbito pediátrico.

**Resultados:** A literatura apresenta estudos efetuados sobre a influência da suplementação com vitamina D na dor crónica isolada, assim como associada a patologias como dor crónica musculoesquelética generalizada, fibromialgia, osteoartrite do joelho, artralgia de etiologia desconhecida, endometriose e dor crónica como efeito adverso de fármacos específicos. A interpretação da bibliografia demonstrou que, de acordo com a maioria dos estudos, a suplementação com vitamina D é uma medida eficaz na redução das queixas no doente com dor crónica. Todavia, os estudos são escassos, e heterogéneos quanto às populações estudadas, às co-variáveis incluídas, aos valores-corte para deficiência e insuficiência de vitamina D, assim como em relação à metodologia de suplementação, o que pode justificar a obtenção de resultados contraditórios. Não sendo sensato, atualmente, depositar confiança na suplementação com vitamina D como tratamento de primeira linha na dor crónica, não se descarta que possa haver lugar para a suplementação neste contexto.

**Conclusão:** Os benefícios da suplementação com vitamina D não são transversais, contudo, são amplamente superiores aos riscos. Conclui-se, então, que pode haver lugar para equacionar o uso de suplementação com vitamina D na prática clínica. Cada profissional deve fazer uma ponderação caso a caso, especialmente após estudo exaustivo das possíveis causas, opções terapêuticas, resultados pretendidos e crenças do doente, em relação à sua experiência de dor.

## **Palavras-chave**

Dor crónica, Vitamina D, Suplementação

## **Abstract**

**Introduction:** Chronic pain is highly prevalent in the population. It is a pathological entity that creates elevated health expenses, that is responsible for disability, and so, must be taken as a health priority. Adequate treatment of chronic pain is a human right, and vitamin D supplementation has gained prominence in this context. Vitamin D acts through its receptor, which has proven to have a wide expression in the tissues of the body, however it is stated that vitamin D may play more roles than those established in the literature. The synthesis of vitamin D comprises several steps and culminates in the conversion of calcidiol to calcitriol, the most active form of vitamin D, classically associated with the maintenance of calcium and phosphorus homeostasis, although there are already evidences of this hormone's participation in inflammatory, oxidative, immune and genetic pathways which may support the hypothesis that vitamin D supplementation may be beneficial in patients with various pathologies, including chronic pain.

**Methods:** Article search was performed in the MEDLINE database, using the search engines PubMed, Elsevier and Scopus, with associations between the MeSH term "Vitamin D" and the MeSH terms "Chronic Pain", "Pain Perception", "Myalgia" and "Arthralgia", using the Boolean operators "AND" and "OR" in the various associations. The search was limited to articles available in Portuguese, Spanish and English, and pediatric articles were excluded.

**Results:** The literature presents studies carried out to assess the influence of vitamin D supplementation on isolated chronic pain, as well as on chronic pain associated with different comorbidities such as chronic generalized musculoskeletal pain, fibromyalgia, knee osteoarthritis, arthralgia of unknown etiology, endometriosis and chronic pain as an adverse effect of specific drugs. The interpretation of the bibliography showed that, according to most studies, vitamin D supplementation is an effective way of reducing symptoms in patients with chronic pain. However, the studies are scarce and heterogeneous in terms of the populations studied, the covariates included, the cutoff values for vitamin D deficiency and insufficiency, as well as in relation to the supplementation methodology, which can justify the obtaining of contradictory results. It may not be wise, currently, to place confidence in vitamin D supplementation as a first-line treatment for chronic pain, but it cannot be ruled out that there may be a place for supplementation in this context.

**Conclusion:** The benefits of vitamin D supplementation are not transverse, however, they are far greater than the risks. In this regard, there may be indication for vitamin D supplementation in patients with chronic pain. Each professional must, cautiously, consider the use of vitamin D supplementation, especially after exhaustive study of the causes, therapeutic options, intended results and patient beliefs in relation to his pain experience.

## **Keywords**

Chronic pain, Vitamin D, Supplementation

# Índice

Declaração de Integridade.....	iii
Dedicatória .....	v
Agradecimentos.....	vii
Resumo.....	ix
Palavras-chave.....	x
Abstract.....	xi
Keywords .....	xii
Índice.....	xiii
Lista de Figuras .....	xv
Lista de tabelas .....	xvii
Lista de acrónimos, siglas e abreviaturas.....	xix
1. Introdução.....	1
1.1    Objetivo.....	3
2. Metodologia.....	5
3. Suplementação com vitamina D no doente com dor crónica .....	7
3.1    Vitamina D.....	7
3.1.1    Síntese de vitamina D.....	7
3.1.2 <i>Vitamin D receptor</i> (VDR).....	8
3.1.3    Homeostase do cálcio e fósforo .....	10
3.1.4    Vitamina D no músculo esquelético .....	11
3.1.5 <i>Status</i> de vitamina D .....	12
3.1.6    O tratamento da deficiência de vitamina D.....	14
3.2    Dor .....	16
3.2.1    Fármacos que provocam DC .....	17

## Suplementação com vitamina D no doente com dor crónica

3.2.2	Possível papel da vitamina D na dor .....	18
3.3	Influência da suplementação com vitamina D na dor crónica .....	21
3.3.1	Fibromialgia e dor musculoesquelética crónica generalizada .....	22
3.3.2	Osteoartrite do joelho .....	26
3.3.3	Artralgia de etiologia desconhecida .....	27
3.3.4	Endometriose .....	28
3.3.5	Dor como reação adversa de fármacos.....	29
4.	Conclusão.....	37
	Referências Bibliográficas .....	39

## **Lista de Figuras**

Figura 1 - Representação bidimensional da estrutura química do colecalciferol.....8

Figura 2 - Representação bidimensional da estrutura química do ergocalciferol.....8

Suplementação com vitamina D no doente com dor crónica

## **Lista de tabelas**

Tabela 1 – Critérios de inclusão e exclusão para a escolha dos artigos.....	5
---	---



## **Lista de acrónimos, siglas e abreviaturas**

15-PGDH	15-hidroxi prostaglandina desidrogenase
AIA	Artralgias induzidas por inibidores da aromatase
AMP	Péptidos antimicrobianos
COX-2	Ciclo-oxigenase-2
CPK	Creatinofosfoquinase
CSP	Cuidados de saúde primários
CWP	Dor musculoesquelética crónica generalizada
DBP	<i>Vitamin D binding protein</i>
DC	Dor crónica
DGS	Direção Geral da Saúde
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ENMG	Eletroneuromiografia
EVA	Escala visual analógica
FGF23	<i>Fibroblast growth factor 23</i>
FM	Fibromialgia
Gama-GT	Gama-glutamil transpeptidase
GRD	Gânglio da raiz dorsal
GSH	Glutathione
HAQ-II	<i>Health Assessment Questionnaire II</i>
IA	Inibidor da aromatase
IASP	<i>International association for the study of pain</i>
ICD	<i>International Classification of Diseases</i>
IMC	Índice de massa corporal
iNOS	Óxido nítrico sintetase

Suplementação com vitamina D no doente com dor crónica

Na-Pi 2B	<i>Sodium-dependent phosphate transport protein 2B</i>
NO	Óxido nítrico
OA	Osteoartrite
PCR	Proteína C-reativa
PGE-2	Prostaglandina E2
PGF-2	Prostaglandina F2
PTH	Hormona paratiróide
PTH1R	Recetores de PTH tipo I
ROS	Espécies reativas de oxigénio
RXR	Recetor retinóide X
SIDA	Síndrome de imunodeficiência adquirida
SNC	Sistema nervoso central
Treg	Células T reguladoras
TSH	Hormona estimulante da tiróide
UV	Ultravioleta
VIDEO	Estudo <i>Vitamin D Effect on Osteoarthritis</i>
VDR	<i>Vitamin D receptor</i>
VDRE	Elementos de resposta à vitamina D

## **1. Introdução**

A vitamina D e os seus metabolitos são vitaminas lipossolúveis que podem ser consideradas hormonas, dada a sua função reguladora na homeostase do cálcio e fósforo, e metabolismo ósseo. (1)

A síntese da vitamina D, de novo, começa na pele quando um precursor do colesterol é exposto a luz ultravioleta (UV), mais precisamente à faixa dos UVB. O resultante colecalciferol é, posteriormente, convertido enzimaticamente, no fígado, em calcidiol, a principal forma circulante de vitamina D. O processo culmina na conversão de calcidiol em calcitriol, a forma mais ativa da vitamina D, por ação da 1- $\alpha$ -hidroxilase, no rim. (1) Muitas ações do calcitriol dão-se por meio de ligação ao seu recetor, conhecido por *Vitamin D receptor* (VDR), um recetor nuclear que regula uma ampla quantidade de genes. (2) O VDR é expresso nos mais variados órgãos e tecidos, e a sua distribuição inclui o/a(s): intestino, rim, osso, pele, sistema imunitário, glândulas endócrinas, e tecidos reprodutivos. (3)

A hipovitaminose D é já considerada uma pandemia em necessidade de intervenção. (4) (5) Inclusive, um estudo, que avaliou o status de vitamina D em 1500 portugueses, de idade igual ou superior a 65 anos, determinou que 39,6% dos participantes estavam em risco de deficiência e 29,4% estavam em risco de insuficiência sérica de vitamina D. (6)

No que toca a repercussões para o indivíduo e para a comunidade, um estudo observacional, realizado em 58 unidades de Cuidados de Saúde Primários (CSP) em Portugal Continental, entre junho de 2017 e março de 2018, determinou que a dor crónica (DC) afeta 33,6% dos utentes que frequentam os CSP portugueses, sendo que destes, aproximadamente um terço sente que as abordagens disponibilizadas para gestão da dor são insuficientes e/ou ineficazes, não correspondendo às suas expectativas. Salienta-se a incapacidade como principal consequência da DC, exercendo impacto direto na qualidade de vida dos doentes e na economia do país. Neste estudo, o impacto económico negativo foi evidente dada quantidade de doentes incapazes de exercer a sua atividade laboral por conta dos seus sintomas, sendo que 1 em cada 7 doentes com DC, pertencentes à população estudada, se encontravam de baixa médica aquando da recolha dos dados. (7)

A DC deve constituir prioridade de saúde global, uma vez que o tratamento adequado da dor é um direito humano, e um dever de qualquer sistema de saúde. (8)

### Suplementação com vitamina D no doente com dor crónica

Dada a alargada expressão de VDR nos órgãos e tecidos e, entre outras evidências, tem sido teorizada uma associação entre *status* sérico de vitamina D e diversos processos fisiopatológicos, nomeadamente, a DC, pressupondo um potencial papel da suplementação de vitamina D como medida de gestão dos doentes com esta patologia. (3,4,9–11)

## **1.1 Objetivo**

Esta monografia apresenta como objetivo principal fazer uma revisão da literatura atual procurando entender o possível papel da vitamina D no processo fisiopatológico da DC. Assim, também se pretende avaliar o efeito da suplementação com vitamina D na gestão dos doentes com queixas de DC.

Suplementação com vitamina D no doente com dor crónica

## 2. Metodologia

Para a redação da presente revisão, efetuou-se uma pesquisa na base de dados MEDLINE, usando os motores de busca *PubMed*, *Elsevier* e *Scopus*, com associações entre o termo MeSH "Vitamin D" e os termos MeSH "Chronic Pain", "Pain Perception", "Myalgia" e "Arthralgia" e utilizando os operadores booleanos "AND" e "OR" nas diversas associações.

Limitou-se a pesquisa a artigos disponíveis nos idiomas português, espanhol e inglês, tendo a mesma pesquisa sido concluída a 9 de março de 2023.

Os critérios de inclusão e os critérios de exclusão são descritos na Tabela 1.

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
Estudos em populações adultas e idosas.	Artigos de âmbito pediátrico.
Artigos publicados sobre a suplementação com vitamina D.	Artigos duplicados, não relacionados, e inacessíveis.
Artigos redigidos em inglês, espanhol e português.	Artigos que não estudam relação entre dor e <i>status</i> ou suplementação de vitamina D.
Estudos com metodologia de suplementação com vitamina D.	

Tabela 1 - Critérios de inclusão e exclusão para a escolha dos artigos

Suplementação com vitamina D no doente com dor crónica

## **3. Suplementação com vitamina D no doente com dor crónica**

### **3.1 Vitamina D**

#### **3.1.1 Síntese de vitamina D**

“Vitamina D” é um conceito que engloba as vitaminas lipossolúveis tradicionalmente reconhecidas pelo seu papel na manutenção da homeostase do cálcio e do fósforo, e inevitavelmente, do metabolismo ósseo. (1,12) Quimicamente, a vitamina D é um secoesteroide (um esteroide no qual uma das ligações nos anéis esteroides foi clivada) lipossolúvel. A vitamina D e os seus intermediários metabólicos podem ser considerados hormonas e pró-hormonas uma vez que podem, em parte, ser produzidos de forma endógena, exercendo efeitos à distância, usufruindo de capacidade de circularem na corrente sanguínea. (1,11,12)

A vitamina D<sub>3</sub>, também conhecida como colecalciferol, é sintetizada de novo, na pele, quando um precursor do colesterol, neste caso, o 7-desidrocolesterol, é exposto à radiação ultravioleta B, sendo que também pode estar disponível em certos alimentos de origem animal. Já a vitamina D<sub>2</sub>, ou ergocalciferol, não ocorre naturalmente no corpo humano, tendo por isso de ser ingerida na dieta. Esta está presente, principalmente, em certos cogumelos e leveduras. Estruturalmente, a vitamina D<sub>2</sub> difere da vitamina D<sub>3</sub> por ter uma ligação dupla entre o 22<sup>o</sup> e o 23<sup>o</sup> carbono (C22 e C23), e um grupo metilo no 24<sup>o</sup> carbono (C24). (1,11,12)

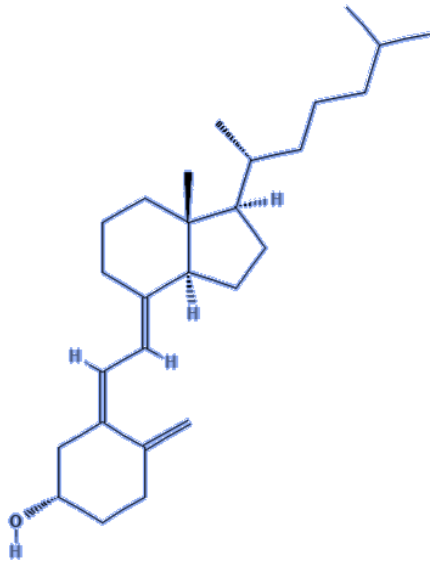


Figura 1 - Representação bidimensional da estrutura química do colecalciferol. Adaptado de (13)

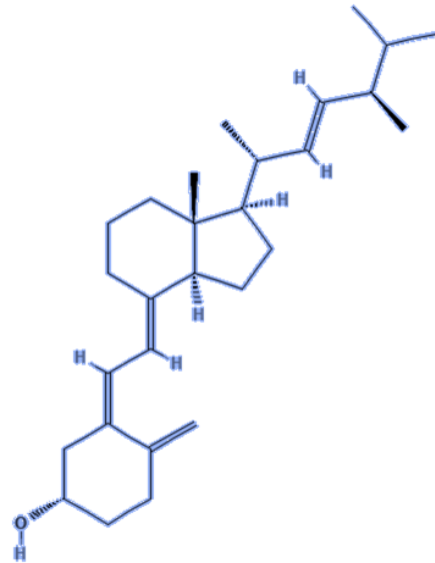


Figura 2 - Representação bidimensional da estrutura química do ergocalciferol. Adaptado de (14)

A vitamina D<sub>2</sub> e a vitamina D<sub>3</sub> sofrem duas reações enzimáticas sequenciais para se tornarem biologicamente ativas. Depois de entrarem na corrente sanguínea, os calciferóis ligam-se à *vitamin D binding protein* (DBP), que medeia o transporte para o fígado, onde ocorre a primeira hidroxilação, por ação de uma das enzimas do citocromo P450, a CYP2R1. Dá-se então a conversão da vitamina D<sub>2</sub> e da vitamina D<sub>3</sub> em 25(OH)D<sub>2</sub> e 25(OH)D<sub>3</sub>, respetivamente. A segunda reação enzimática ocorre no rim, onde 25(OH)D<sub>2</sub> e 25(OH)D<sub>3</sub> são convertidas nas suas respetivas formas biologicamente ativas, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>2</sub> e 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, por ação da enzima 1- $\alpha$ -hidroxilase. À forma ativa da vitamina D dá-se o nome de calcitriol. (1,11,12,15,16)

Cerca de 80 a 90% do calcidiol e calcitriol circula na corrente sanguínea ligado à DBP, e grande parte do restante, aproximadamente 10 a 20%, circula ligado à albumina (10–20%), sendo que apenas uma pequena fração, praticamente desprezável, permanece livre em circulação. (11)

### 3.1.2 *Vitamin D receptor* (VDR)

O VDR é um recetor nuclear que regula a transcrição de uma vasta gama de genes, desempenhando um papel central nas ações biológicas conhecidas da vitamina D. (3,9,10)

A vitamina D é transportada pela DBP para os tecidos-alvo, onde é capaz de se ligar ao seu recetor, e potente fator de transcrição, VDR. A ligação ao recetor leva a alterações conformacionais dentro do mesmo que permitem que o VDR interaja com seu parceiro heterodimérico, o recetor retinóide X (RXR). O complexo  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ -VDR-RXR é alocado ao núcleo onde se liga aos elementos de resposta à vitamina D (VDRE), resultando na ativação da transcrição. O VDR também pode formar homodímeros que se ligam a regiões específicas do ácido desoxirribonucleico (DNA) e ativam ou inibem a transcrição genética e, subsequentemente, a síntese proteica de novo. (9,10,17) Contrariamente a outros recetores nucleares, o VDR pode ligar-se ao DNA mesmo que na ausência do ligante, ou seja, pode deduzir-se que o perfil funcional do VDR seja maior que o do calcitriol. (10)

A identificação do VDR nos tecidos é fundamental para entender o significado fisiológico da vitamina D e pode ser a chave para o desenvolvimento de novas práticas terapêuticas. Até à data, foram identificados, por meio do VDR, 50 alvos da vitamina D. (3)

O gene VDR mostra maior expressão em tecidos metabólicos, no entanto uma expressão baixa a moderada é encontrada em quase todos os outros dos aproximadamente 250 tecidos humanos e tipos de celulares. (3,5,10,18) Há evidência da expressão de VDR nas células do/a(s): epitélio intestinal, túbulos renais, células da glândula paratiróide, pele, epitélio mamário, pâncreas, hipófise, esqueleto, sistema imunitário e tecidos germinativos. Os tecidos com maior expressão de VDR incluem o intestino, rim, glândula paratiróide e osso, todos associados à manutenção da homeostase do cálcio. (3)

Constatando-se que o VDR apresenta uma expressão alargada nos tecidos, pode-se teorizar que as funções da Vitamina D vão muito mais além das já descritas na literatura. (18)

Existem, atualmente, evidências da expressão de VDR no músculo esquelético. (9,10)

O VDR está localizado predominantemente nas fibras musculares de contração rápida, portanto, não é surpreendente que níveis adequados de vitamina D se relacionem com aumento da força muscular e coordenação, e, conseqüentemente, prevenção de quedas. (10)

### Suplementação com vitamina D no doente com dor crónica

Tanto os níveis séricos de calcidiol como a expressão de VDR nas células musculares diminuem com a idade, o que pode justificar a prevalência aumentada de sintomas musculoesqueléticos em idades mais avançadas e reflete, concomitantemente, a importância acrescida da otimização do aporte de vitamina D nesta faixa etária. (10)

Teoriza-se que a vitamina D exerça funções não genómicas, mais concretamente uma indução de respostas rápidas, que podem levar de minutos a horas, ao seu aumento de concentração sérica. Este tipo de funções é impossível de ser levado a cabo pela tradicionalmente descrita promoção da transcrição via VDR, por ser uma via naturalmente lenta. Acredita-se que muitas dessas respostas rápidas não-transcricionais sejam mediadas pela ligação do calcitriol a um recetor associado à membrana plasmática, que por sua vez inicia uma cascata de eventos que rapidamente culmina na ação necessária. (17) Foi já descrita a descoberta de um recetor similar ao VDR, recetor descrito como nuclear, na membrana plasmática, principalmente nas cavéolas, colocando a hipótese de que este mesmo recetor pode ser o mediador que ativa as vias de resposta rápida não-genómicas, embora esta interação ainda não seja clara. (10)

#### 3.1.3 Homeostase do cálcio e fósforo

O cálcio e fosfato são os principais iões envolvidos na mineralização óssea. O cálcio desempenha um papel importante nas transduções de sinal e na contração muscular, entre outras funções biológicas. A concentração plasmática de cálcio e fosfato é mantida por um conjunto de ações que inclui trocas a nível do osso, excreção renal, e absorção intestinal. (1)

O cálcio livre, isto é, o cálcio na sua forma ionizada, é a forma biologicamente ativa do cálcio, e a sua concentração plasmática é regulada rigorosamente pela ação orquestrada de diversos mecanismos que mantêm a concentração sérica deste catião num intervalo estreito, entre cerca de 4.6 e 5.3 mg/ dL. A hormona paratiróide (PTH) exerce as suas ações nas células do osso e rim, graças à interação com os recetores de PTH tipo I (PTH1R). No osso, a PTH estimula o processo de osteólise osteocítica, no qual o cálcio e fosfato de osso ainda não mineralizado é mobilizado pelos processos sinciciais dos osteócitos e transferido para a superfície externa do osso e, daí, para o líquido extracelular, para além de estimular a reabsorção de osso mineralizado, processo que também liberta cálcio e fosfato para o fluído extracelular. Adicionalmente, a ligação PTH-PTH1R, no rim, estimula a reabsorção

### Suplementação com vitamina D no doente com dor crónica

do cálcio presente no fluído renal tubular, enquanto promove a fosfatúria. Outra função importante da PTH, é ativar a enzima 1- $\alpha$ -hidroxilase nos túbulos renais proximais, com vista a promover a conversão de vitamina D na sua forma ativa. (1)

A principal função da 1,25(OH)<sub>2</sub>D, na homeostase de cálcio e fósforo, é promover a absorção intestinal de cálcio, por meio da estimulação da formação de *Calcium binding proteins* nas células do epitélio intestinal. Contudo, em comparação com a PTH, a vitamina D exerce um papel regulador muito mais lento no equilíbrio do cálcio. De forma paralela, a absorção do fosfato acontece no intestino delgado e é mediada pela *sodium-dependent phosphate transport protein 2B* (NaPi-2B). A 1,25(OH)<sub>2</sub>D consegue aumentar a expressão intestinal de NaPi-2B com o objetivo de aumentar também a absorção intestinal de fosfato pelos enterócitos. (1)

Para além da maior absorção de cálcio e fosfato no intestino, o calcitriol estimula a síntese de *Fibroblast growth factor 23* (FGF23) pelos osteócitos, o que diminui a reabsorção de fosfato no rim, e promove sinergicamente a ação da PTH no rim e no osso. (1)

Em suma, em resposta a uma baixa concentração de cálcio livre, a paratiróide liberta PTH, o que estimula simultaneamente a reabsorção de cálcio no rim, a reabsorção de cálcio e fosfato no osso, a excreção de fosfato na urina e a produção de calcitriol. Consequentemente, denota-se um aumento da absorção de cálcio e fosfato no intestino. Em geral, o impacto da PTH e da vitamina D resume se em aumentar a concentração sérica de cálcio, enquanto se diminui a de fosfato. Todos os mecanismos envolvidos no metabolismo ósseo se regem por feedback negativo, sendo que, em concentrações altas de cálcio livre, a PTH e a vitamina D são inibidas e processos antagonistas aos supracitados são favorecidos pela produção de calcitonina. (1)

#### 3.1.4 Vitamina D no músculo esquelético

A vitamina D está associada ao aumento da estrutura e função muscular, embora os mecanismos por de trás dos processos fisiológicos associados ainda não sejam totalmente compreendidos. Contudo, a expressão de VDR no músculo esquelético já foi demonstrada. (9, 10) Existe uma ampla gama de distúrbios musculares comumente associados a níveis séricos inadequados de vitamina D, e a suplementação com esta vitamina tem mostrado, na

### Suplementação com vitamina D no doente com dor crónica

sua maioria, efeitos benéficos ao neutralizar a progressão de doenças como a miopatia, sarcopénia, raquitismo e distrofia muscular. Certos estudos chegam a sugerir que a vitamina D pode ter o potencial de modular a síntese de proteínas, o metabolismo mitocondrial e a produção de energia a nível muscular, o que pode ter repercussões diretas na força, função e desempenho muscular. (9,17)

Clinicamente, as doenças musculares associadas à deficiência de vitamina D podem apresentar-se com quadros inespecíficos, que abrangem manifestações como a hipotonia, alterações da marcha, função física prejudicada, perda muscular generalizada e/ou dores ósseas. A avaliação laboratorial sanguínea geralmente não é específica, podendo, por vezes, mas não frequentemente, além da hipovitaminose, revelar ligeiro hiperparatiroidismo secundário, o que demonstra que os sintomas musculares em causa podem desenvolver-se independentemente de anormalidades metabólicas, nomeadamente hipocalcemia, hipofosfatemia e hiperparatiroidismo. (17)

Níveis inadequados de vitamina D estão associados à atrofia da fibra muscular esquelética, dor muscular, fraqueza muscular e aumento do risco de sarcopénia e, conseqüentemente, quedas, em indivíduos tanto ativos como sedentários, não se entendendo o mecanismo fisiopatológico subjacente. Porém, estudos atestam o impacto negativo do aporte deficitário de vitamina D nos níveis de expressão de MyoD, fator de transcrição específico do músculo esquelético que é ativado durante a miogénese e encaminha células indiferenciadas à linhagem muscular, no tecido muscular esquelético, o que corrobora a importância da vitamina D para o processo de miogénese, manutenção de massa muscular e hipertrofia muscular. (9)

Ademais, ensaios revelam que a hipovitaminose D pode induzir atrofia muscular paraespinal, diminuir a expressão de VDR no músculo, e influenciar negativamente a dinâmica do oxigénio mitocondrial. Estes achados são relevantes pois podem elucidar o papel da vitamina D na patologia muscular, dado que a diminuição da expressão de VDR relaciona-se, eventualmente, com hipofunção do seu ligando, e as disfunções da cadeia respiratória mitocondrial são fatores cruciais e comuns nas patologias humanas, principalmente nas doenças neurodegenerativas onde se observa atrofia muscular. (10)

#### 3.1.5 *Status* de vitamina D

### Suplementação com vitamina D no doente com dor crónica

O calcidiol tem meia-vida de cerca de três semanas e é mais estável que a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  ativa, com meia-vida de quatro horas. (2) Por esta razão, o valor de  $25(\text{OH})\text{D}$  total no soro é usado para avaliar a existência de défice ou insuficiência de vitamina D, uma vez que reflete o seu real *status* sérico. (1,2,11,12)

Nos últimos anos, tem sido sugerido que se verifica um *status* inadequado generalizado de vitamina D nas populações, embora a definição exata de deficiência de vitamina D seja uma questão de debate. (18) Muitas causas podem associar-se a esta prevalência elevada deste défice, principalmente relacionadas ao estilo de vida contemporâneo. (2,19,20) A lista de possíveis motivos inclui exposição insuficiente a radiações UV-B, diminuição da biodisponibilidade atribuíveis a, por exemplo, distúrbios de má absorção, ou doenças que afetam o metabolismo da vitamina D, como doenças hepáticas e renais. Alguns medicamentos também podem causar deficiência de vitamina D. Estes incluem anticonvulsivantes, glicocorticoides e medicamentos antirretrovirais. (2,10,18,20,21)

Não obstante, não existem critérios concretos nem indicação científica para efetuar rastreio nas populações ou conduzir qualquer tipo de prevenção primária para a deficiência de vitamina D. (20)

A DGS estabelece indicação para fazer o doseamento sérico de 25-hidroxivitamina D apenas nos adultos:

- Com idade superior a 65 anos a viver em unidades de internamento de cuidados continuados de longa duração e manutenção, isto é, superior a 90 dias, com exposição solar limitada;
- Com fatores de risco documentados para deficiência e insuficiência de vitamina D como exposição solar muito limitada, síndrome de má absorção intestinal, ou insuficiência renal crónica;
- Com história conhecida de alterações metabólicas congénitas ou adquiridas do metabolismo do cálcio e vitamina D;
- Com história prévia, conhecida, de deficiência de vitamina D;
- Com condições de saúde ou exames sugestivos de deficiência de Vitamina D, entre os quais baixa excreção urinária de cálcio em urina de 24 horas, níveis elevados de PTH ou fosfatase alcalina óssea, hipocalcemia, hipofosfatemia, osteoporose documentada ou fraturas não traumáticas. (20)

### Suplementação com vitamina D no doente com dor crónica

Os níveis elevados de PTH pode ser um sinal de adaptação aos baixos níveis séricos de vitamina D. Importante notar que o teor de gordura corporal também foi relatado como inversamente correlacionado com os níveis séricos de 25(OH)D, uma vez que a adiposidade é hábil a sequestrar esta vitamina, o que pode indicar que indivíduos com alto teor de gordura corporal podem estar em risco aumentado de deficiência de vitamina D. (16,22)

Acredita-se que a concentração sérica ideal de vitamina D, para adultos, se situe entre 30 e 60 ng/ mL, ou entre 75 e 150 nmol/ L. (2,10,19)

Embora o consenso não seja uma realidade, a direção geral da saúde (DGS) considera uma concentração sérica de 25(OH)D inferior a 20 ng/ mL, ou 50 nmol/ L, como deficiência de vitamina D, e valores entre 20 mL e 30ng/ mL, isto é, entre 50 e 75 nmol/ L, como insuficiência de vitamina D. (2,10,18–20,23)

O número de estudos científicos que sublinham a importância da ingestão adequada e suplementação dietética de vitamina D, para a função celular e tecidual ótimas, tem vindo a aumentar. (9) Se por um lado, os estudos publicados são heterogéneos quanto a resultados e, por vezes, de baixa qualidade metodológica, por outro, é revelado um cauteloso grau de evidência de que a suplementação de vitamina D é eficiente para tratar a DC, em especial, quando os pacientes exibem níveis séricos de 25(OH)D em marcado défice. (15)

A suplementação de vitamina D deve ser direcionada consoante a biodisponibilidade e as necessidades pessoais de cada indivíduo, que podem diferir entre crianças, atletas, adultos e idosos. Além disso, mudanças dietéticas adicionais, em específico no que toca ao aporte de antioxidantes, aminoácidos essenciais e ácidos gordos devem ser consideradas, para potenciar o efeito da suplementação com vitamina D. (10,21)

Suplementos à base de ergocalciferol, mais frequente nas formulações e alimentos fortificados, é aparentemente absorvido com eficiência semelhante ao colecalciferol. Já a 25-hidroxivitamina D, aparenta ser mais bem absorvida do que ambas as formas ativas colecalciferol e ergocalciferol. Denota-se, no entanto, que qualquer o tipo de suplemento se mostra competente para colmatar os défices. (12,24) Simultaneamente, existem pesquisas que sugerem que o colecalciferol pode ser mais eficaz do que o ergocalciferol para aumentar os níveis séricos de 25(OH)D. (12)

#### 3.1.6 O tratamento da deficiência de vitamina D

### Suplementação com vitamina D no doente com dor crónica

Para o tratamento da deficiência de vitamina D, deve ser prescrita suplementação vitamínica. Segundo a DGS, devem ser suplementados os doentes que reúnam indicação para rastreio, onde deste resulte prova laboratorial da deficiência de vitamina D. Após assegurar aporte dietético adequado de cálcio, o doente deve iniciar suplementação oral com doses de 600 UI por dia, no caso de adultos e idosos até aos 70 anos, e 800 UI por dia para os idosos com 70 ou mais anos, podendo ser consideradas doses de 1000 a 2000 UI por dia, caso a gravidade do défice ou das manifestações clínicas o justifique. É, alternativamente, acreditável a prescrição de doses de 50 000 UI de vitamina D, semanalmente, durante 8 semanas, seguida de 50 000 UI de vitamina D a cada 2 semanas. (20) Contudo, a vitamina D pode ser administrada por via oral ou parentérica, e um extenso número de diferentes preparações e regimes de dosagem de tratamento têm sido empregues na prática clínica. (18)

O mais importante a ter em conta é que, na presença de um doente com deficiência de vitamina D é preciso dar início a uma intervenção, intervenção essa que deve ser tamanha que proporcione mudança no estado laboratorial e clínico do doente, com o objetivo ideal de atingir e manter níveis séricos de 25-hidroxivitamina D superiores a 50 nmol/ L. (2,20,23)

O tratamento com vitamina D pode ser muito atraente pois é barato, possui relativamente poucos efeitos adversos, maioria dos quais leves, e, adicionalmente, é notória uma perceção pública e social positiva em reação à suplementação vitamínica que pode resultar em maiores taxas de adesão, quando comparada a tratamentos farmacológicos. (18)

Embora os relatos de intoxicação por vitamina D sejam raros, os pacientes e profissionais devem estar cientes dos perigos potenciais da toma de doses exageradamente elevadas e/ou prolongadas de suplementos de vitamina D, principalmente do risco de hipercalcemia. Mesmo doses relativamente baixas de suplementação de vitamina D podem provocar sintomas gastrointestinais, aumento da calcemia e do risco de litíase e doença renal. (10,22,25)

Doentes com níveis séricos de vitamina D acima de 125 nmol/ L (50 ng/ mL) provavelmente não experimentarão benefícios adicionais da suplementação, pelo que não existe indicação para suplementar estes doentes. Doentes que exibam níveis séricos superiores a 250 nmol/

L (100 ng/ mL) devem ser avaliados por precaução, já que estes níveis são potencialmente prejudiciais à saúde. (2,20,23)

## **3.2 Dor**

A dor faz parte da condição humana. (11) Em 2020, a IASP, *International Association for the Study of Pain*, partilhou a sua revisão da definição de dor, como sendo «uma experiência sensorial e emocional desagradável associada, ou semelhante àquela associada, a um dano tecidual real ou potencial». No que toca a DC, a IASP define o conceito como «dor que persiste além do normal período de cicatrização do tecido». (11,26)

Já a ICD-11, versão atual da *International Classification of Diseases*, considera DC como dor persistente ou recorrente com duração superior a 3 meses. (8,18)

É importante dividir conceitualmente dois principais tipos de dor: dor nociceptiva aguda que atua como um sinal de alerta precoce e dor persistente patológica, que é essencialmente um falso alarme contínuo. (11,27)

A nociceção consiste em alterações bioquímicas e neuronais que ocorrem em resposta a um estímulo que causa potenciais de ação em neurónios sensitivos primários. Uma vez ativados, estes neurónios causam a transmissão de sinais excitatórios para os corpos celulares sensitivos, no gânglio da raiz dorsal (GRD), ao longo das raízes dorsais e pela medula espinhal. Na medula espinhal, as fibras nervosas sensoriais primárias libertam neurotransmissores que ativam os neurónios de segunda ordem, e estes transmitem informações por meio de tratos específicos que chegam ao tálamo, onde ocorre a sensação de dor. Finalmente, os neurónios de terceira ordem que fazem a comunicação desde o tálamo até ao córtex somatossensorial são ativados, o que se traduz na perceção da dor. (11,27)

A DC pode resultar de dano tecidual, inflamação, dano nervoso ou alteração da função neuronal normal, e pode envolver uma combinação de mecanismos nociceptivos, neuropáticos, bem como alguma forma de sensibilização central. A DC persistente leva a alterações químicas, funcionais e anatómicas no sistema nervoso, isto é, altera o sistema nervoso para produzir dor espontânea que surge na ausência de estímulo periférico, bem

como uma sensibilidade aumentada a estímulos periféricos que em situação normal não produziriam resposta exuberante. Graças à diminuição do limiar de dor, a pessoa acaba por perceber um aumento na duração, amplitude e distribuição espacial da dor, ou seja, esta hipersensibilidade acaba por se traduzir em hiperalgesia e/ou alodinia. (2,11)

Estudos de grande escala na Europa, América do Norte e Australásia mostraram que cerca de um em cada cinco adultos vive com DC moderada a intensa. (11,18,28–30) Entre estes, uma sequência de questionários telefónicos com o objetivo de explorar a prevalência e impacto da DC em adultos, foi conduzida em 15 países europeus e em Israel. Das 46394 pessoas que consentiram em participar no estudo, 19% comunicaram viver com DC moderada a intensa, sendo que a prevalência por país variou entre 12 e 30%. De notar que, dos participantes com DC, a maioria era do sexo feminino (56%), e 60% dizia viver com queixas de DC desde há 2 a 15 anos, sendo a mediana de 7 anos. Os resultados do estudo incluíram também o impacto da DC na vida dos participantes, sendo que: 21% alegaram ter um diagnóstico de depressão associado à sua experiência com a patologia; 79% disseram sofrer de agravamento da dor durante o dia que provocava condicionamentos na qualidade do sono, capacidade de praticar exercício físico, capacidade de marcha e na autonomia pessoal e social; 19% perderam o emprego devido à sua condição e 13% foram obrigados a mudar a natureza do seu trabalho. Todos estes condicionamentos verificaram-se importantes e significativamente negativos na vida dos doentes. (28)

Adicionalmente, evidências com base em pesquisas *in vitro*, pesquisas em animais, e dados epidemiológicos e clínicos ligam vitamina D e dor. (31)

### 3.2.1 Fármacos que provocam DC

A terapêutica diária com estatinas tem como efeito adverso sintomatologia muscular, inclusive mialgias crónicas e miosite. Os baixos níveis séricos de vitamina D compõem um importante agente ambiental reversível em pacientes intolerantes à terapia com estatinas. Maioria das vezes, pacientes, anteriormente intolerantes, são capazes de tolerar terapêutica farmacológica com estatinas quando o défice de vitamina D é corrigido com suplementação. Uma explicação plausível é que existem efeitos adversos sinérgicos da hipovitaminose D e da terapia com estatinas nas células musculares. (17)

### Suplementação com vitamina D no doente com dor crónica

Algo semelhante acontece em doentes com neoplasia mamária ou do ovário, em tratamento com inibidores da aromatase. Estes fármacos são frequentemente associados a artralguas limitantes, que têm vindo a ser descritas como de maior intensidade e/ou duração nos doentes com deficiência sérica de 25(OH)D. De forma semelhante, a correção do défice relaciona-se com relatos de menor intensidade da dor articular, e melhoria geral das queixas nestes doentes. (32)

#### 3.2.2 Possível papel da vitamina D na dor

A literatura disponível até à data relata associações inconsistentes entre os níveis séricos de 25(OH)D, na população, e a prevalência de DC. (33) No entanto, a prevalência particularmente aumentada de doentes com DC em latitudes específicas do globo tem sido associada a níveis séricos inadequados de vitamina D. Supõe-se um potencial papel da vitamina D no exercício de influências anatómicas e fisiológicas na dor e na perceção de dor, desempenhando, assim, um papel na etiologia e manutenção da DC. (11)

É conhecido que a inflamação crónica pode levar a condições de saúde debilitantes que, muitas vezes, envolvem manifestações dolorosas. De forma interessante, a comunidade científica tem vindo a equacionar que o mecanismo mais provável de intervenção da vitamina D na dor envolve seus efeitos anti-inflamatórios, dado que influencia tanto a parte adaptativa quanto a parte inata da imunidade. (2,11,15)

A vitamina D é um potente indutor de péptidos antimicrobianos (AMP) em superfícies mucosas e em células do sistema imunitário. Os AMP constituem a primeira linha de defesa para bactérias e vírus invasores em superfícies mucosas, como o trato respiratório superior. Adicionalmente, a vitamina D também afeta a resposta das células T. Sob condições de insuficiência ou deficiência de vitamina D, o sistema imunitário favorece uma resposta imune mediada por células Th1 e Th17, em vez de células Th2 e T reguladoras (Treg), levando a estados mais sustentados de inflamação e níveis mais altos de citocinas inflamatórias e prostaglandinas. Em acréscimo, a vitamina D tem influência na ação das prostaglandinas, uma vez que inibe a expressão da Ciclo-oxigenase-2 (COX-2) e estimula a expressão da 15-hidroxiprostaglandina desidrogenase (15-PGDH), enzima que degrada as

prostaglandinas e inibe os recetores de prostaglandina-E2 (PGE2) e prostaglandina-F2 alfa (PGF2). (2,11)

A influência da vitamina D na ação das prostaglandinas resume-se à inibição da expressão da COX-2 e estimulação da expressão da 15-PGDH, enzima que degrada as prostaglandinas e inibe os recetores de PGE2 e PGF2. (11,15–17) As prostaglandinas exercem repercussões diretas nos neurónios, diminuindo o limiar de despolarização, e aumentando o número de potenciais de ação provocados por um estímulo, noutras palavras, têm capacidade de mediar dor neuropática. (2,11) Estudos têm vindo a demonstrar que a vitamina D inibe, também, a síntese propriamente dita de PGE2. Assim, é sensato deduzir que a supressão da inflamação, em geral, e da PGE2, em específico, apresenta explicações mecanicistas credíveis para o efeito da vitamina D na dor. (11)

A vitamina D, ademais, parece diminuir a função dos neutrófilos. É certo que vários tipos de células imunes contribuem para o desenrolar de neuropatias periféricas e para o desenvolvimento de dor neuropática, todavia, os neutrófilos produzem vários fatores inflamatórios que abrangem produtos da lipoxigenase, óxido nítrico e citocinas. Um recrutamento de grandes proporções de neutrófilos ocorre em consequência de lesão tecidual, logo, é possível que em certas condições, a hiperalgesia origine nesta acumulação local aumentada de neutrófilos, em consequência de défices de vitamina D. (11)

Outrossim é estudado como a vitamina D pode inibir a produção de óxido nítrico sintetase (iNOS), a enzima responsável pelo metabolismo do óxido nítrico (NO). O NO é um importante neurotransmissor envolvido no processo nociceptivo, sendo que, no corno dorsal da medula espinhal, promove fenómenos de sensibilização central. Já os astrócitos são células que desempenham um papel fundamental nas vias de desintoxicação do sistema nervoso central (SNC), onde a glutathione (GSH) está envolvida na excreção de NO. A atividade da gama-glutamyl transpeptidase (gama-GT), uma enzima envolvida no metabolismo da GSH, demonstrou, em estudos, ser, em parte, regulada pela 1,25(OH)<sub>2</sub>D, destacando um papel superior da vitamina D no mecanismo de regulação dos níveis de NO na medula. Assim, a inibição da iNOS pela vitamina D, equaciona-se como um mecanismo potencial para reduzir dor atribuível à sensibilização central. (11,19)

A vitamina D, além do mais, parece desempenhar um papel importante na regulação dos níveis de espécies reativas de oxigénio (ROS), que compreendem moléculas como o radical superóxido e o peróxido de hidrogénio. Tem-se como hipótese, com base em estudos em animais, que o radical superóxido medeia potenciais de longa duração em neurónios

### Suplementação com vitamina D no doente com dor crónica

excitatórios, na dor neuropática, e que o peróxido de hidrogénio ative o canal TRPM2, um canal catiónico permeável ao cálcio, nos neurónios dos GRD da medula. Uma vez que ambas as espécies causam dano lipídico nas membranas celulares, as alterações oxidativas resultantes podem levar a uma sensibilização aumentada a estímulos e a sinalização anormal. Um ensaio feito em ratos *Wistar* provou os efeitos antinociceptivos da vitamina D, no contexto em causa. (15) Ratos com dor neuropática induzida por lesão constrictiva crónica, sobre suplementação de vitamina D tiveram uma melhoria nos índices de funcionalidade, assim como uma concomitantemente alteração favorável nos padrões laboratoriais de moléculas antioxidantes e pro-oxidantes da medula em comparação com ratos com a mesma lesão sem tratamento suplementar. Estes resultados propõem uma ligação de causalidade entre as duas observações. (11,15,19)

Em relação a outras possíveis influências da vitamina D, sabe-se que células da micróglia representam as principais células imunes responsáveis pela defesa inicial no SNC. Em situações patológicas, a microglia sofre ativação resultando na libertação de vários neuromoduladores, e neuroinflamação. Estas células expressam VDR assim como a maquinaria enzimática necessária à conversão de 25(OH)D em 1,25(OH)2D. Num estudo em ratinhos, a deficiência de vitamina D durante a gestação produziu modificações disfuncionais profundas na micróglia das crias, sugerindo uma causa adicional para alterações sensoriais e neurológicas comumente associadas ao estado de hipovitaminose D. (34)

É ainda hipotetizado que a vitamina D possa, de alguma forma, alterar a perceção de dor. A vitamina D é discernida como um neuroesteroide ativo e pleiotrópico no cérebro, onde desempenha papéis hormonais. Neste seguimento, um estudo em ratos *Dawley* revelou que a suplementação com vitamina D3 induziu uma melhoria drástica nos *scores* de alodinia e no limiar nociceptivo, em ratos com mononeuropatia. Neste estudo também detetaram e identificaram um grande número de genes, que estavam desregulados pelos níveis de vitamina D3, nomeadamente genes relacionados com sinalização opióide, nociceção e alodinia, no cérebro, e orientação axonal e nociceção, no GRD. (31)

### **3.3 Influência da suplementação com vitamina D na dor crónica**

A literatura atual conta com o registo de alguns casos clínicos que retratam doentes com quadros de DC, que, embora refratários a maioria dos tratamentos convencionais, reportaram uma melhoria drástica da sintomatologia álgica, após suplementação com vitamina D. (35,36)

Um homem de 46 anos com história de síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) e hepatite B, que apresentava queixas de lombalgia, que avaliava como 6 a 8 em 10 na escala visual analógica de dor (EVA), com irradiação para as coxas, cãibras e parestesias refratárias a fisioterapia e terapia analgésica, fez suplementação de 50 000 UI de vitamina D oral, uma vez por semana, durante 12 semanas. Ao fim de apenas 8 semanas, o nível sérico de vitamina D passou de 23 ng/ mL para 31 ng/ mL e o doente reportou uma melhoria sintomática de 80%. O mesmo se verificou numa mulher de 42 anos com história de escoliose e queixas de dor lombar e dorsal com evolução de 8 meses. (35)

Por sua vez, um homem de 62 anos, com história de mais de 40 anos de paraplegia completa, por lesão da T9, deparou-se com um agravamento progressivo de espasmos musculares nos membros inferiores no último ano, que refere interferir de forma grave com o sono. O doente reportava uma dor de 8 a 9 em 10 na EVA. Intolerante a relaxantes musculares, encontrava-se a fazer tratamento farmacológico com baclofeno, um antispástico, cujo efeito não era satisfatório e diminuía com as tomas. Foi prescrita suplementação com 50 000 UI semanais de vitamina D oral durante 12 semanas. Os níveis séricos da vitamina antes da suplementação eram 15 ng/ mL e no fim das 12 semanas eram de 51 ng/ mL. Concomitantemente, o doente reportou melhoria das queixas em 90%. (35)

Ademais, um doente de 41 anos, do sexo masculino, que apresentava um quadro de dor cervical com irradiação para os ombros e membros superiores, com evolução de 1 ano, avaliava a sua dor como 8 a 9 em 10, na EVA, mesmo após ter sido submetido a vários tratamentos incluindo fisioterapia e tratamento farmacológico analgésico. Perante os resultados de ressonância magnética cervical, apenas se salientavam ligeiras evidências de espondilose. Já os níveis séricos de vitamina D encontravam-se perto de 27 ng/ mL. Perante os achados, o doente foi suplementado com 3200 UI de vitamina D diárias e reportou uma

### Suplementação com vitamina D no doente com dor crónica

melhoria sintomática de cerca de 70% ao fim da primeira semana, e de 90% ao fim de 10 semanas. (35)

Já um outro caso relata uma doente do sexo feminino, de 22 anos, com história de asma, que se apresenta no SU com queixas de dor muscular persistente no peito, dorso e pernas assim como desconforto muscular difuso, com uma evolução de 4 meses e com grande impacto no exercício das atividades de vida diária. A etiologia tinha sido extensivamente investigada pelo médico assistente, sem sucesso. Ao exame objetivo e investigação, incluindo exames laboratoriais no SU, apenas se achou valores altos de creatinofosfoquinase (CPK) no sangue. Uma revisão dos registos do médico assistente identificou uma referência ao nível sérico de 25OHD de 5 ng/ mL. Foi prescrita suplementação com 50000 UI semanais de vitamina D oral, durante 8 semanas. O médico assistente, 2 semanas após a alta do SU prescreveu um regime de vitamina D intramuscular. Observou-se uma diminuição progressiva dos níveis de CPK, e uma recuperação completa ao fim de 1 ano. (36)

Os testemunhos supracitados sugerem uma associação entre o alívio de sintomas álgicos com grande impacto na vida diária dos doentes, e a correção de insuficiência ou deficiência de vitamina D. No entanto, no que diz respeito aos estudos efetuados até à data sobre esta temática, existe muita heterogeneidade, não só em relação aos resultados, mas também a variáveis como doses e fórmulas suplementares, populações estudadas, e presença ou ausência de co-intervenções para a gestão da dor, como explorado abaixo.

#### 3.3.1 Fibromialgia e dor musculoesquelética crónica generalizada

A dor musculoesquelética crónica generalizada (CWP), que inclui a fibromialgia (FM), é uma patologia altamente prevalente na população em geral, acometendo 10 a 18% dos indivíduos. (37) Tratam-se de síndromes abrangentes e com sintomas difusos, flutuantes no que toca aos locais associados às queixas álgicas e à intensidade dos sintomas, mas que causam impacto negativo significativo na vida dos doentes. Podem ser consideradas «reumatismos “extra-articulares”». (23) Os sintomas incluem dor musculoesquelética crónica, de características difusas, e com um limiar baixo, múltiplos pontos dolorosos ao

### Suplementação com vitamina D no doente com dor crónica

exame objetivo e sintomas inespecíficos como fadiga, perturbações do sono, memória e humor, onde raramente se identifica dano orgânico que justifique as queixas. (23,37)

Muitas vezes, a difícil gestão das queixas dos pacientes que vivem com CWP e FM, leva a que os mesmo se automediquem. (23,37) Os sintomas clínicos e a localização dos pontos dolorosos são muito semelhantes em ambas as síndromes, contudo a FM é uma forma mais extrema de apresentação que comporta apresentações clínicas de maior gravidade, associada frequentemente a perturbações psiquiátricas, nomeadamente depressão e ansiedade. (37)

A etiologia da CWP e FM permanece desconhecida e, apesar das várias hipóteses, tem sido proposta uma causalidade atribuída a predisposição genética. (23)

Aliás, foi com o intuito de averiguar a presença de mutações em enzimas mitocondriais do citocromo B, mutações essas que se supõe que possam estar associadas ao desenvolvimento da FM, que Sumita Danda et al. desenvolveram o seu estudo. No estudo em questão, levado a cabo na Índia entre 2011 e 2013, foi analisada a presença da mutação A3243G em 30 mulheres diagnosticadas com FM e em 30 mulheres com características sobreponíveis, mas sem diagnóstico de FM. Chegou-se à conclusão de que a mutação não estava presente no grupo com diagnóstico de FM, nem no controlo. Contudo, foram feitas também análises laboratoriais para doseamento de CPK, lactatos, creatinina, proteína C-reativa (PCR), transaminases hepáticas e hormona estimulante da tiróide (TSH), onde ambos os grupos revelaram valores dentro da normalidade, sendo o único resultado relevante relativo ao doseamento de 25-hidroxivitamina D. Os autores relataram que o doseamento, feito em 27 das doentes do grupo com FM, revelou que 17 participantes exibiam critério de deficiência de vitamina D, isto é, uma concentração sérica inferior a 20 ng/ mL. (38)

Evidências demonstram uma possível associação entre CWP e FM e níveis séricos inadequados de vitamina D, todavia, a eficácia da suplementação de vitamina D nos doentes que sofrem com estas patologias, é ainda motivo de debate. (23)

A abordagem terapêutica nos pacientes com CWP e FM envolve, de forma absolutamente necessária, um protocolo dinâmico e multidisciplinar, devido às múltiplas implicações das patologias e aos diversos sistemas comprometidos. (23)

### Suplementação com vitamina D no doente com dor crónica

Assim, a meta-análise da literatura da autoria de Wai Chung Yong, Anawin Sanguankeo e Sikarin Upala chegou à conclusão de que a suplementação de vitamina D é capaz de diminuir os scores de dor e a frequência das queixas algicas de doentes com CWP e FM. (37)

Vários autores têm vindo a estudar a associação entre FM e CWP e vitamina D. (38–41) Entre os quais Ramazan Yilmaz et al. que conduziram um estudo com a finalidade de avaliar o efeito do tratamento de reposição de vitamina D nos sintomas musculoesqueléticos e na qualidade de vida de pacientes com CWP e deficiência de vitamina D. O estudo em causa foi conduzido na *Physical Therapy and Rehabilitation Clinic of Necmettin Erbakan University*, na Turquia, onde 65 doentes com diagnóstico efetuado de CWP ou FM, e simultâneo défice de vitamina D foram incluídos, sendo que apenas 58 completaram o processo na totalidade. Na análise inicial dos participantes, foram atribuídos valores numéricos à dor, astenia, qualidade de vida e sentimentos de depressão. Concomitantemente, foram avaliados e registados os pontos dolorosos que cada doente apresentava. As análises laboratoriais a que os participantes foram submetidos no âmbito do estudo contemplavam doseamentos séricos de 25-hidroxivitamina D, cálcio, fosfato e fosfatase alcalina, antes e após a intervenção, que consistia em suplementação oral de 50000 UI de vitamina D semanalmente e de 1000 mg de cálcio diariamente, durante 3 meses. Cerca de 3 meses após o término do esquema de suplementação, os participantes foram reavaliados. O nível basal de 25-hidroxivitamina D da população estudada, previamente à suplementação, era de  $10,6 \pm 5,1$  ng/ mL, constatando-se deficiência grave, definida como uma concentração sérica inferior a 10 ng/ mL, em 32 dos 58 participantes. Ulteriormente à suplementação, os níveis de 25(OH)D aumentaram para uma média de  $46,5 \pm 24,0$  ng/ mL. Os níveis séricos médios basais de cálcio, fosfato e fosfatase alcalina dos pacientes encontravam-se dentro dos valores normais de referência na fase preliminar, sendo que nenhuma mudança significativa foi determinada no nível pós-tratamento de cálcio ou fosfato, enquanto uma redução estatisticamente significativa do nível de fosfatase alcalina foi observada. Adicionalmente, uma redução estatisticamente significativa foi observada na autoavaliação da dor e astenia por parte dos participantes. (39)

Com efeito, a relação entre baixos níveis séricos de vitamina D e o desenvolvimento de CWP foi explorada por Paul S. McCabe et al. O *European male ageing study* foi conduzido em 8 centros europeus, tendo recrutado 3369 homens, com idades entre os 40 e 79 anos, para um estudo longitudinal sobre o envelhecimento no sexo masculino. Inicialmente os participantes foram submetidos a uma avaliação do estilo de vida, onde foram identificados os fatores de saúde e de risco de doença de cada indivíduo, registaram-se também as

### Suplementação com vitamina D no doente com dor crónica

características físicas individuais, além da colheita de uma amostra de sangue, em jejum. A ocorrência e intensidade de dor, assim como os critérios para diagnóstico de CWP, foram avaliados no início do estudo e no seguimento, efetuado 4 anos depois. A 25-hidroxivitamina D sérica foi também avaliada. Usando os dados recolhidos neste estudo, conduzido por terceiros, Paul S. McCabe et al. aplicaram uma regressão logística para determinar a relação entre os níveis basais de vitamina D e o diagnóstico de CWP. Constatou-se que 151 participantes (6,5% da população estudada) desenvolveram CWP no seguimento e 577 (24,9%) não apresentavam DC em quaisquer das duas avaliações. Mais se concluiu que os homens no quintil mais baixo de nível sérico de 25(OH)D, com valores inferiores a 15,6 ng/ mL, eram mais propensos a desenvolver CWP em comparação com aqueles no quintil superior, com valores iguais ou superiores a 36,3 ng/ mL. (40)

Já com o efeito de avaliar o impacto da hipovitaminose D em pacientes com diagnóstico de CWP, Pinar Kuru, Gulseren Akyuz, Ilker Yagci e Esra Giray desenvolveram um estudo em que foram incluídas 83 mulheres, internadas por queixas álgicas em clínicas de medicina física e reabilitação. As participantes tinham diagnóstico estabelecido de CWP, sem outras comorbilidades conhecidas. Foi feita a história clínica e exame objetivo completo a todas as participantes, onde a dor foi caracterizada com recurso à EVA, assim como colheita de sangue para análises abrangentes, incluindo o doseamento sérico de 25(OH)D, e preenchimento de um questionário individual de autoavaliação da qualidade de vida. As doentes foram divididas em dois grupos consoante o critério de deficiência, isto é, concentrações séricas inferiores a 20 ng/ mL, ou critério de suficiência sérica de 25(OH)D. Ademais, foi feita eletroneuromiografia (ENMG) para avaliar as possíveis consequências da hipovitaminose D nos estudos de condução nervosa. As análises laboratoriais não mostraram diferenças relevantes entre os dois grupos, apenas os níveis de PTH se revelaram ligeiramente mais altos no grupo com deficiência de vitamina D. A frequência e intensidade da dor provaram ser de maior escala no grupo com deficiência de vitamina D, assim como os *scores* do questionário de qualidade de vida o que se traduz numa pior qualidade de vida percebida por este grupo. Quanto aos estudos de condução nervosa houve aumentos em algumas das amplitudes nervosas e atraso em certas latências, no grupo com hipovitaminose. Em simultâneo houve diminuição nas velocidades de condução do nervo motor ulnar esquerdo e peroneal direito, no mesmo grupo. Mais se acrescenta que 22 das participantes foram diagnosticadas com síndrome do túnel do carpo, 2 com compressão do nervo ulnar e 1 com polineuropatia de acordo com as ENMG efetuadas, no âmbito do estudo. Embora não tenha havido significância estatística quanto ao envolvimento nervoso decorrente de deficiência

### Suplementação com vitamina D no doente com dor crónica

de 25-hidroxivitamina D em pacientes com CWP, fortificam-se as observações feitas até à data relacionando hipovitaminose com DC e diminuição da qualidade de vida. (41)

#### 3.3.2 Osteoartrite do joelho

Estudos clínicos em animais, e estudos epidemiológicos sugerem um papel importante da vitamina D na osteoartrite (OA). (42)

A DC do joelho, resultante da OA da articulação, é frequente na população adulta e apresenta uma tendência crescente de prevalência. A OA do joelho é a causa mais frequente de cirurgia de substituição de articulação, comportando custos muito elevados. A evidência atual demonstra que, curiosamente, indivíduos com esta patologia, com semelhante apresentação radiográfica e marcadores de gravidade equiparáveis, podem reportar diferentes intensidades de dor. A OA do joelho é uma patologia complexa, de etiologia parcialmente, que envolve ativamente e simultaneamente processos de estreitamento do espaço articular, esclerose subcondral e formação de osteófitos. Consiste principalmente numa doença não inflamatória caracterizada por um desequilíbrio entre a síntese e a degradação da cartilagem articular. O diagnóstico é feito por radiografia, e como tal, a OA do joelho tem sido tradicionalmente considerada um processo de doença localizada, com dano nociceptivo circunscrito à articulação em causa. Contudo, os estudos contemporâneos têm equacionado um possível papel da deficiência de vitamina D, assim como de processos de sensibilização central, na etiologia desta doença. (19,42,43)

T.L. Glover et al. investigaram, de forma transversal, a correlação entre a DC associada a OA do joelho, em adultos com idades entre os 45 e os 85 anos, e níveis séricos de vitamina D, a partir de um outro estudo já existente que, por sua vez, tinha como objetivo estudar a relação entre etnia e DC resultante de OA do joelho. Informações sobre tabagismo, índice de massa corporal (IMC), idade e género também fizeram parte da análise. Os participantes do estudo conduzido por T.L. Glover et al. foram submetidos a uma avaliação de saúde, questionários preliminares, questionários pós-avaliação e quantificação sérica de 25-hidroxivitamina D. Os autores chegaram à conclusão de que, apesar de níveis séricos baixos de 25(OH)D serem um achado transversal a toda a amostra, níveis acentuadamente

### Suplementação com vitamina D no doente com dor crónica

diminuídos de vitamina D foram significativamente associados a limiares termoálgicos mais baixos assim como a sensibilidade aumentada a dor por pressão. (44)

Já Divya Sanghi et al. colocaram em questão a hipótese da suplementação com vitamina D reduzir a dor, assim como melhorar a capacidade funcional da articulação, em doentes com diagnóstico de OA do joelho, com deficiência de vitamina D. Neste estudo, 106 doentes com OA do joelho foram divididos aleatoriamente em dois grupos, um de controlo que recebeu placebo, e outro que foi suplementado com vitamina D na dose de 60000 UI por dia durante 10 dias, seguida de 60000 UI mensais durante 12 meses. Um ano após o início do estudo, o grupo suplementado reportou *scores* de dor menores, quando comparado com o grupo de controlo, além de uma melhoria funcional significativa. (42)

Por sua vez, o estudo *Vitamin D Effect on Osteoarthritis* (VIDEO) tentou avaliar o efeito da suplementação com vitamina D na progressão da OA do joelho, incluindo na progressão da dor associada à patologia. Contudo, nenhuma relação significativa foi equacionada, tendo os autores concluído que a vitamina D não provou ter papel na gestão do doente com OA do joelho. (45)

#### 3.3.3 Artralgia de etiologia desconhecida

A artralgia é uma manifestação frequente de patologias inflamatórias articulares, incluindo artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistémico. Nada obstante, autores têm vindo a mostrar uma associação entre deficiência de vitamina D e desenvolvimento ou progressão de artralgias de ritmo inflamatório, de etiologia aparentemente não atribuível. Behzad Heidari, Parham Heidari, e Karim HajianTilaki desenharam um estudo com foco em pacientes com artralgia inexplicada, definida como dor nas articulações sem alterações na sensibilidade, limitação de movimento ou edema, presente e persistente por pelo menos 6 semanas, não-atribuível a nenhum diagnóstico estabelecido com base em exames clínicos, imagiológicos e laboratoriais. A população estudada comportava 167 pacientes e 286 controlos, com idade média de  $38 \pm 13,3$  anos e  $42,6 \pm 14,37$  anos, respetivamente. O nível sérico médio de 25(OH)D no grupo de estudo (20,9 ng/ mL) foi significativamente menor do que no grupo de controlo (30,3 ng/ mL), sendo a deficiência sérica de 25-hidroxivitamina D, definida como concentração sérica inferior a 20 ng/ mL, significativamente mais

### Suplementação com vitamina D no doente com dor crónica

prevalente no grupo de pacientes do que no grupo de controlo. Observou-se uma prevalência de artralgia, em indivíduos com níveis séricos de vitamina D inferiores a 10 ng/mL, de 34,7%. A ocorrência de artralguas foi inversamente correlacionada com os níveis séricos de 25(OH)D, particularmente nas faixas etárias mais jovens, independentemente do sexo. (46)

Num outro estudo, as mulheres que participaram nos *Women's Health Initiative Hormone Trials* ou no ensaio de modificação dietética, nos Estados Unidos da América, foram convidadas a inscreverem-se num estudo adicional, randomizado, controlado por placebo, de forma a avaliar a suplementação com cálcio em simultâneo com vitamina D, na sua primeira ou segunda visita clínica de acompanhamento anual no âmbito dos estudos primários. Um total de 36282 mulheres concordaram participar e foram incluídas no estudo onde se compararam: as concentrações séricas de 25(OH)D com a ingestão total de vitamina D, na dieta e sobre a forma de suplemento; e concentrações séricas de 25(OH)D com sintomatologia articular, incluindo dor e edema. Rowan T. Chlebowski et al. concluíram que, na sua generalidade, os níveis séricos de 25(OH)D encontravam-se em intervalos baixos na população em estudo, com 53% dos participantes a cumprir critério de deficiência de vitamina D, definido, nesta circunstância, como concentração sérica de 25-hidroxivitamina D inferior a 20 ng/mL. Modelos de regressão linear foram aplicados, contemplando e não contemplando ajustes para idade, etnia, IMC e atividade física. As queixas de dor nas articulações, incluindo a sua gravidade, foram significativamente relacionadas com a concentração sérica de vitamina D tanto em modelos não ajustados, como ajustados, verificando-se, para níveis mais baixos de 25(OH)D, *scores* de dor mais elevados. (47)

#### 3.3.4 Endometriose

Uma revisão sistemática da literatura, da autoria de Dimitrios Rafail Kalaitzopoulos et al., foi desenvolvida com o objetivo de avaliar e sumarizar os resultados dos estudos disponíveis que examinam a suplementação com vitamina D como parte do tratamento da endometriose. A endometriose é uma patologia crónica e inflamatória, dependente de estrogénios, caracterizada pela presença de tecido endometrial fora da cavidade uterina. A endometriose incide sobretudo em mulheres em idade reprodutiva, e acomete uma

### Suplementação com vitamina D no doente com dor crónica

prevalência de 5 a 10%, nesta população. Os sintomas clássicos incluem dismenorria, dispareunia, DC pélvica e infertilidade. O mecanismo desencadeador desta doença não é ainda compreendido, mas pressupõe-se uma etiologia multifatorial, onde fatores de ordem genética, ambiental, imune e inflamatória podem exercer influência, fatores esses que podem ser em parte, como já foi explicado, modulados pelo *status* sérico de vitamina D. Após aplicação de critérios foram incluídos nesta revisão 4 estudos em humanos, 4 estudos em modelos animais e 4 estudos *in vitro*. Os quatro estudos em humanos constituíam ensaios duplo-cegos, randomizados, onde era feita comparação de um grupo sob suplementação de vitamina D com um grupo a fazer toma de placebo. Três destes estudos examinaram os sintomas associados à endometriose, mais concretamente a dor, em 231 mulheres com este diagnóstico, 114 mulheres suplementadas com vitamina D e 117 mulheres a fazer toma de placebo. Um dos ensaios mostrou que uma suplementação semanal de 50.000 UI de vitamina D por 12 semanas, após a tratamento cirúrgico de endometriose, não teve efeito significativo na DC pélvica, enquanto outro verificou uma redução, embora sem significância, da DC pélvica em mulheres jovens, com endometriose diagnosticada por visualização direta de implantes de endométrio fora da cavidade uterina, após a administração diária de 2.000 UI de vitamina D, por 24 semanas. A síntese quantitativa dos estudos incluídos não mostrou diferença entre o grupo a fazer toma de placebo e o grupo suplementado com vitamina D, para DC pélvica. (48)

#### 3.3.5 Dor como reação adversa de fármacos

De longe, o papel da suplementação com vitamina D na dor provocada por terapêuticas farmacológicas específicas parece ser o mais estudado até à data.

Os sintomas musculares induzidos por estatinas, decorrentes de processos de toxicidade muscular, são efeitos adversos comuns desta terapêutica, podendo ocorrer em 15 a 20% dos pacientes, e têm sido, cada vez com mais confiança, correlacionados com baixos níveis séricos de vitamina D. Os sintomas encontram-se num espetro que comporta os mais variados sintomas e gravidades associadas, desde mialgias ligeiras a mionecrose. As estatinas são agentes farmacológicos muito eficazes na prevenção primária e secundária cardiovascular, em pacientes de risco, provando reduzir significativamente a mortalidade, morbidade, eventos cardiovasculares recorrentes e a ocorrência de acidentes vasculares

### Suplementação com vitamina D no doente com dor crónica

cerebrais isquémicos. No entanto, à parte da sua eficácia, muitas vezes o esquema terapêutico é interrompido pelos doentes por intolerância aos sintomas musculares consequentes que experienciam. (49,50)

Um estudo sobre as mialgias como reação adversa da terapêutica farmacológica com estatinas revelou que os doentes que conversaram com seu médico sobre o aparecimento de dores musculares, mais frequentemente receberam conselho, do profissional, no sentido de mudar a estatina, em 33,8% dos casos, interromper a estatina, em 15,9% dos casos ou reduzir a dose de estatina, em 9,8% dos casos. Esta análise de dados conduzida por Terry A. Jacobson et al. revelou também que 17,7% dos participantes relataram não ter conversado, em nenhum momento, com seu médico sobre os possíveis efeitos colaterais musculares da medicação e 8% alegam ter visto as suas queixas ignoradas, sem qualquer conselho médico dirigido às mesmas. Apenas 7% dos participantes receberam a proposta de doseamento sérico e possível conseguinte suplementação com vitamina D, quando se dirigiram ao seu médico com queixas de mialgias. (51)

Uma meta-análise de 7 estudos, levada a cabo por Marta Michalska-Kasiczak et al., que analisou os dados referentes a 2420 doentes sob terapêutica com estatinas, providencia evidências sugestivas da associação entre baixos níveis séricos de vitamina D e mialgias induzidas pelo tratamento em causa, contudo, conclui que estudos que investiguem o efeito da suplementação de vitamina D na frequência e gravidade das mialgias devem ser realizados para testar a validade dessa associação. (49) Esta conclusão é reiterada pelos resultados do estudo transversal conduzido por Manuela Pennisi et al. que atribuem, com significância, uma associação entre a deficiência, definida como concentração inferior a 30 nmol /L, ou aproximadamente 12 ng/ mL, e insuficiência séricas de vitamina D e a ocorrência de sintomatologia muscular associados à toma de estatinas. (52)

Nikhil Sharma, Rachel Cooper, Diana Kuh, e Imran Shah desenharam um estudo com o objetivo de determinar se a terapêutica farmacológica com estatinas se associa a efeitos adversos musculares em doentes com idades compreendidas entre 60 e 64 anos, e se estes sintomas percebidos podem sofrer modificação pelo *status* sérico de 25-hidroxivitamina D. Com essa finalidade, amostras de sangue em jejum foram recolhidas durante a avaliação clínica de cada participante, e posteriormente processadas. Importante notar que aproximadamente um quinto dos participantes estavam sob esquema terapêutico com estatinas (19,9%). Concluiu-se que o uso de estatinas foi associado a uma série de sintomas musculares não agudos em homens e mulheres, na faixa etária em estudo, quase

exclusivamente naqueles com *status* deficitário de 25-hidroxivitamina D, considerado pelos autores como uma concentração sérica inferior a 13 ng/ mL, no entanto, parcialmente explicadas por outros fatores de risco, como o IMC e OA do joelho, co-variáveis também estudadas. Não se podendo transpor os resultados para a população em geral, os autores sugerem a replicação do estudo em populações de diferentes e alargadas faixas etárias, contudo, se houver fundamentos clínicos claros para o tratamento de níveis baixos de 25-hidroxivitamina D na prática clínica, consideram que a literatura e os seus resultados apresentam provas de credibilidade razoável para o fazer, antes do início do tratamento com estatinas. (53)

Travis Morioka et al. conduziram um estudo transversal com base nos dados do *National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2004*. Os participantes foram submetidos a entrevistas no domicílio para obter informações sobre dados demográficos, toma de medicamentos prescritos e fatores de risco de saúde e estilo de vida, seguidos de exames físicos e análises laboratoriais. Adultos com 40 ou mais anos de idade, que participaram no estudo, com valores de 25-hidroxivitamina D sérica assim como todas as co-variáveis relevantes em registo, foram incluídos, o que resultou numa população de 5907 participantes. Das co-variáveis relevantes destacam-se o IMC, presença e categorização de comorbilidades, assim como consumo de tabaco e álcool. Dos 5907 participantes, 1057 reportaram cumprir esquema terapêutico com estatinas, prescrito por profissional de saúde. A média dos valores de 25(OH)D sérica da população geral (23,6 ng/ mL) não diferiu quando comparada à dos usuários de estatinas (23,4 ng/ mL). A prevalência de dor muscular foi semelhante entre pacientes a cumprir terapêutica farmacológica com estatina e não usuários destes fármacos, para níveis séricos de 25(OH)D superiores 15 ng/ mL. No entanto, a prevalência de dor muscular foi substancialmente maior entre usuários de estatinas com 25(OH) D sérica inferior 15 ng/ mL, rematando-se que o uso de estatinas está associado a uma probabilidade quase 2 vezes maior de desenvolver dor muscular em comparação com os não usuários de estatinas, apenas para níveis séricos marcadamente reduzidos. (54) Este sumário de conclusões é sobreponível aos resultados obtidos por Ghanshyam Palamaner Subash Shantha et al. na sua análise retrospectiva dos registos médicos consecutivos de 5526 utentes, de uma unidade de CSP, na Pensilvânia. Os registos de doentes com um mínimo de 2 visitas de acompanhamento e dados completos para as variáveis do estudo de interesse foram incluídos e os registos de doentes com diagnósticos doença renal crónica de estadio avançado, doença hepática descompensada, insuficiência cardíaca descompensada, neoplasia maligna e demência avançada foram excluídos do

### Suplementação com vitamina D no doente com dor crónica

estudo. Na coorte do estudo, notaram-se níveis séricos médios de vitamina D de  $31,2 \pm 14,7$  ng/ mL. Durante um período de acompanhamento médio de 4,2 anos, 1.160 (21%) utentes faziam terapia com estatinas e 276 (24%) destes acabaram por, em algum momento do tratamento, desenvolver sintomas musculares atribuídos a este tratamento. Após análise consumou-se que, quanto à vitamina D, medida no início da terapia com estatina, cada diminuição de 1 ng/ mL nos níveis séricos, associou-se a um risco 1,22 vezes maior de desenvolver sintomas musculares. (55)

Todavia, são numerosos os ensaios que desacreditam a associação entre baixos níveis séricos de vitamina D e dor induzida pela terapêutica com estatinas. É o caso do estudo conduzido entre 2007 e 2010 por Alon Eisen et al. no *Rabin Medical Center*, em Israel. Os autores procederam ao doseamento sérico de 25-hidroxitamina D em 272 utentes da instituição de saúde, sob terapia farmacológica com estatinas, que não tivessem comorbilidades conhecidas que pudessem ser responsáveis por sintomas musculares, nem diagnósticos capazes de alterar os valores basais de 25(OH)D, como hipotireoidismo ou insuficiência renal. Os pacientes foram distribuídos em dois grupos, quanto à presença ou ausência de sintomas musculares. O estudo concluiu que não houve diferenças significativas entre os dois grupos, incluindo nos níveis plasmáticos de vitamina D entre pacientes com e sem mialgia, afirmando não haver aparente relação entre nível sérico de vitamina D e risco de desenvolvimento de mialgias induzidas pelo tratamento com estatinas. (56)

Também Beth A. Taylor et al. concluíram no seu ensaio que o nível sérico basal de vitamina D e a deficiência ou insuficiência de vitamina D, aquando da terapia com estatinas, não constituem fatores de risco para o desenvolvimento de sintomas musculares induzidos pela terapia em questão. O *Coenzyme Q10 in Statin Myopathy trial* incluiu indivíduos do sexo feminino e masculino, de 20 ou mais anos de idade, e com história de sintomas musculares alegadamente induzidos pela terapia farmacológica com estatinas. Os participantes cessaram, em primeiro lugar, qualquer esquema terapêutico com o fim de reduzir os níveis de colesterol durante 4 semanas, e seguidamente, entraram num dos 2 grupos do estudo randomizado, duplo-cego, cruzado, de introdução de sinvastatina 20 mg/ dia ou placebo, por 8 semanas, ou até desenvolvimento de sintomas musculares. Medição dos lípidos, creatina quinase, 25(OH)D e alanina aminotransferase séricos foram feitos com regularidade durante a extensão do estudo. Todos os indivíduos foram contactados semanalmente para avaliação da dor, via questionário, tendo sido atribuído um *score* em cada avaliação. Após análise estatística sistematiza-se que, dos 120 participantes que completaram todas as fases, apenas 43 foram diagnosticados com sintomas musculares

### Suplementação com vitamina D no doente com dor crónica

induzidos pela terapia farmacológica com estatinas. Os níveis séricos de vitamina D antes e após a terapia com estatinas e placebo não apresentaram diferenças em pacientes com e sem sintomas musculares confirmados. Adicionalmente não se verificou qualquer impacto da presença de deficiência ou insuficiência sérica de vitamina D no desenvolvimento de sintomas musculares induzidos pela terapia farmacológica com estatinas, todavia, a hipovitaminose D foi associada a aumentos transitórios na creatina quinase sérica e nos *scores* de dor. (57)

Outra classe farmacológica correntemente associada a efeitos adversos dolorosos, é o grupo dos inibidores da aromatase (IA). Até 50% das mulheres sob tratamento com IA experienciam dor de novo, ou agravamento de dor ou rigidez articular já existentes, e 30% queixam-se de astenia. Os IA são a terapia adjuvante mais eficaz para mulheres na pós-menopausa com neoplasia mamária positiva para recetores hormonais. A neoplasia maligna da mama é a neoplasia mais frequente globalmente, na mulher, e a segunda causa de morte mais comum em adultos do sexo feminino. A eficácia destes fármacos é atribuível à assumida capacidade dos IA de reduzir drasticamente os níveis de estrogénios no organismo, por meio da inibição da conversão periférica de androgénios em estrogénio. Este processo é, também, responsável pelo aparecimento de artralguas simétricas, denominadas artralguas induzidas por inibidor de aromatase (AIA), como efeito adverso, principalmente nas pequenas articulações, isto porque o estrogénio tem um papel importante na manutenção do colagénio no tecido conjuntivo. Tal como na terapêutica com estatinas, é frequente o abandono do tratamento devido aos sintomas álgicos experienciados pelos doentes. Embora o mecanismo exato responsável pela AIA não seja totalmente percebido, várias teorias postulam que a diminuição dos níveis de estrogénios para valores quase nulos, em simultâneo com baixos níveis de vitamina D no soro e aumento de citocinas inflamatórias podem desempenhar um papel importante no desenvolvimento de AIA. (58,59) De notar que não parece haver diferenças entre os 3 IA usados frequentemente na prática clínica, nomeadamente, o anastrozol, letrozol e exemestano, no que toca ao risco de AIA. (25,59)

Foi já estudada a concentração sérica alvo a ser alcançada com suplementação para prevenir AIA, com evidências a defender valores superiores a 40 ng/ mL. (60)

S. Arul Vijaya Vani et al., na Índia, avaliaram o efeito da suplementação com cálcio e vitamina D nos efeitos adversos de mulheres com neoplasia da mama sob tratamento com letrozol. Na avaliação preliminar, para além de registo de medidas antropométricas e

### Suplementação com vitamina D no doente com dor crónica

análises clínicas, submeteram-se os participantes ao *Health Assessment Questionnaire-II* (HAQ-II), um conjunto de 10 questões para avaliar incapacidade causada por sintomas de natureza musculoesquelética que traduzem esta incapacidade num *score* numérico. Os participantes foram divididos em 3 grupos consoante o doseamento sérico de 25(OH)D: o grupo com suficiência, o grupo com insuficiência (com níveis séricos de 25-hidroxitamina D compreendidos entre 10 a 30 ng/ mL) e o grupo com deficiência sérica, usando como valor-corte a concentração de 10 ng/ mL. O grupo com 25(OH)D suficiente não foi suplementado, tendo sido acompanhado durante 12 semanas. Já o grupo com insuficiência foi suplementado com 2000 UI de vitamina D<sub>3</sub> e 1000 mg de cálcio diários, durante 12 semanas, e sujeito a acompanhamento. Por sua vez, o grupo com deficiência de vitamina D foi suplementado com 4000 UI de vitamina D<sub>3</sub> e 1000 mg de cálcio diários, durante 6 semanas, seguido de uma reavaliação do *status* na sexta semana, e reajuste da suplementação, consoante o mesmo. O HAQ-II foi repetido ao fim das 12 semanas preconizadas, para todas as participantes. Constatou-se que a idade e valores de IMC, co-variáveis também estudadas, mostraram-se superiores no grupo com défice de 25(OH)D, mas sem significância estatística. O valor de 25-hidroxitamina D basal médio verificado foi de  $19,82 \pm 9,90$  ng/ mL. Dos 82 participantes, na fase preliminar, 11 tinham valores deficitários, 60 tinham valores insuficientes e 11 tinham valores suficientes de 25-hidroxitamina D. No final do estudo, dos 11 participantes com deficiência, 1 evoluiu para suficiência e 10 para insuficiência sérica de vitamina D, e dos 60 participantes com insuficiência, 39 progrediram para *status* suficiente de 25-hidroxitamina D. Notou-se um aumento significativo nos doseamentos séricos de vitamina D, cálcio e fosfato, e uma diminuição nos valores analíticos de PTH e fosfatase alcalina, nos 3 meses após o início da suplementação, nos grupos que tinham critério para a mesma. Simultaneamente houve um declínio significativo nos valores séricos de 25-hidroxitamina D no grupo que não foi submetido a suplementação, no mesmo período temporal. Quanto aos *scores* de HAQ-II, verificou-se uma diminuição nos grupos suplementados, que se traduz numa melhoria funcional e declínio dos sintomas musculoesqueléticos. Adicionalmente, a otimização do *status* sérico de 25(OH)D mostrou diminuir os níveis de PTH e a duração necessária do tratamento com letrozol. (59)

Inclusive, o estudo levado a cabo por Qamar J. Khan et al., na Universidade do Kansas, avaliou as implicações da suplementação com vitamina D nos níveis séricos de 25-hidroxitamina D, na dor articular em doentes a fazer tratamento adjuvante com letrozol. Foram incluídas mulheres, no período pós-menopausa, com neoplasia mamária maligna

### Suplementação com vitamina D no doente com dor crónica

em estadio precoce, candidatas a tratamento adjuvante com IA. Todas as participantes interromperam toda a possível suplementação que estivessem a cumprir até à data, fizeram análises preliminares, e iniciaram uma suplementação *standart* de 1200 mg de cálcio e 600 UI de vitamina D diária. A suplementação *standart* foi iniciada no mesmo dia que o tratamento com letrozol. Cerca de 4 semanas depois do início do tratamento, os participantes responderam a HAQ-II e procedeu-se a colheita de sangue para doseamento sérico de vitamina D. Se, aquando deste doseamento, os valores de 25(OH)D se encontrassem abaixo de 40 ng/ mL, escalava-se a suplementação para 50000 UI semanais de vitamina D<sub>3</sub> por 12 semanas, por outro lado, para valores superiores a 40 ng/ mL, mantinha-se apenas a suplementação *standart*. Efetuou-se um *follow-up* na 10<sup>a</sup> e 16<sup>a</sup> semanas, com colheita de sangue para análise. É relevante mencionar que, no *follow-up*, o estudo verificou o efeito sazonal nos valores séricos de vitamina D, visto que as análises colhidas entre os meses de dezembro apresentaram valores inferiores que nas colhidas entre os meses de maio a novembro, com médias de 21 ng/ mL e 35 ng/ mL, respetivamente. Importante também referir que 1 mulher desistiu do estudo à 11<sup>a</sup> semana, devido a artralgias severas insuportáveis. Inferiu-se que o esquema de suplementação foi muito eficiente na otimização do status de 25(OH)D sendo que às 6 semanas todas as participantes tinham alcançado níveis séricos superiores a 40 ng/ mL. Quanto à resposta aos questionários, a suplementação com 50000 UI semanais de vitamina D resultou em melhoria clínica na incapacidade por sintomas articulares, reduzindo a incidência de efeitos adversos, e aumentando a probabilidade de adesão ao tratamento com IA. (22)

Do mesmo modo, o estudo conduzido por Shalini Singh et al., procurou examinar se os níveis basais de vitamina D sérica preveem artralgia no primeiro ano de tratamento com IA, desta vez, com anastrozol, e, paralelamente, se o anastrozol influencia os níveis séricos de vitamina D, após 12 meses de tratamento. Este estudo fez uso dos dados de um ensaio multicêntrico, randomizado e duplo-cego que teve como objetivo prevenir a neoplasia maligna da mama em mulheres na pós-menopausa com idade entre 40 e 70 anos recebendo tratamento com anastrozol ou placebo, no decorrer de 5 anos, com registos correspondentes a follow-ups executados aos 6 e 12 meses de tratamento, e posteriormente, de forma anual. O objetivo principal do estudo foi determinar se níveis baixos basais de vitamina D constituem um fator de risco para artralgia no primeiro ano de tratamento em toda a população estudada, de 416 mulheres e, separadamente, nos grupos de tratamento com anastrozol e placebo. Ambos os grupos, no início do estudo, apresentavam correspondência satisfatória em termos de idade, IMC, mediana dos níveis séricos de vitamina D, e uso de

### Suplementação com vitamina D no doente com dor crónica

medicação analgésica. Este estudo revelou que cerca de 87% das participantes tinham níveis séricos de vitamina D abaixo dos limites normais, estabelecido pelos autores como uma concentração de, pelo menos, 30 ng/ mL, e que os níveis séricos basais de vitamina D não foram capazes de prever significativamente a artralgia no primeiro ano de tratamento na população geral ou separadamente no grupo a fazer terapia com anastrozol, e no grupo de controlo. Curiosamente, o uso de anastrozol levou ao aumento dos níveis séricos de vitamina D, no seguimento ao longo do primeiro ano, o que foi uma conclusão inesperada e uma observação que não havia sido constatada em investigação, até à data. (61)

## **4. Conclusão**

O interesse da comunidade científica no possível efeito sistémico e multimodal da vitamina D está em crescimento. Supõe-se que este simples, amplamente seguro, e económico suplemento possa colmatar necessidades prevalentes na gestão de doentes com diagnóstico das mais variadas patologias, nomeadamente na gestão do doente com DC. A etiologia da DC não é totalmente compreendida, mas supõe-se que envolva processos mecânicos, genéticos, e inflamatórios, que coincidentemente constituem vias cada vez mais associadas ao espectro de ações da vitamina D.

Uma revisão da literatura atual revelou que não existe consenso acerca do papel da suplementação de vitamina D no doente com DC. Não obstante, a maioria das evidências sugerem um papel positivo, justificando e reiterando a importância do investimento na investigação mais extensa e aprofundada desta associação, até porque a utilidade da suplementação com vitamina D na gestão de queixas álgicas crónicas é um tema pouco explorado. A discrepância entre os resultados dos poucos estudos conduzidos até à data podem ser, em parte, fruto das características intrínsecas das populações estudadas e das disparidades entre as variáveis em estudo e esquemas de suplementação testados.

Um número considerável de autores não descredibiliza a suplementação com vitamina D no doente com DC, especialmente se intolerante ou refratário aos tratamentos analgésicos convencionais, no entanto, aconselha-se cautela e criteriosidade ao equacionar a suplementação, optando por adotar uma abordagem holística e uma avaliação caso-a-caso.

Suplementação com vitamina D no doente com dor crónica

## Referências Bibliográficas

1. Song L. Calcium and Bone Metabolism Indices. In: *Advances in Clinical Chemistry* . *Adv Clin Chem*; 2017. p. 1–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28939209/>
2. Helde-Frankling M, Björkhem-Bergman L. Vitamin D in pain management. *Int J Mol Sci* . 2017 Oct 18 ;18(10):2170. Available from: </pmc/articles/PMC5666851/>
3. Wang Y, Zhu J, DeLuca HF. Where is the vitamin D receptor? *Arch Biochem Biophys*. 2012 Jul 1;523(1):123–33. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003986112001324>
4. Varsavsky M, Rozas Moreno P, Becerra Fernández A, Luque Fernández I, Quesada Gómez JM, Ávila Rubio V, et al. Recomendaciones de vitamina D para la población general. *Endocrinol Diabetes y Nutri*. 2017 Mar 1;64:7–14. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2530016416300076>
5. Gaikwad M, Vanlint S, Moseley GL, Mittinty MN, Stocks N. Factors Associated with Vitamin D Testing, Deficiency, Intake, and Supplementation in Patients with Chronic Pain. *J Diet Suppl*. 2018 Sep 3;15(5):636–48. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/19390211.2017.1375060>
6. Santos A, Amaral TF, Guerra RS, Sousa AS, Álvares L, Moreira P, et al. Vitamin D status and associated factors among Portuguese older adults: Results from the Nutrition UP 65 cross-sectional study. *BMJ Open*. 2017 Jun 1;7(6):e016123. Available from: </pmc/articles/PMC5724139/>
7. Antunes F, Pereira RM, Afonso V, Tinoco R. Prevalence and Characteristics of Chronic Pain Among Patients in Portuguese Primary Care Units. *Pain Ther* . 2021 Dec 1;10(2):1427–37. Available from: </pmc/articles/PMC8586319/>
8. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*. 2015;156(6):1003–7. Available from: </pmc/articles/PMC4450869/>
9. Montenegro KR, Cruzat V, Carlessi R, Newsholme P. Mechanisms of Vitamin D action in skeletal muscle. *Nutr Res Rev* . 2019 Dec 1;32(2):192–204. Available from:

Suplementação com vitamina D no doente com dor crónica

<https://www.cambridge.org/core/journals/nutrition-research-reviews/article/mechanisms-of-vitamin-d-action-in-skeletal-muscle/1EF9FB685177265B81431B4D5F4B631F>

10. Dzik KP, Kaczor JJ. Mechanisms of vitamin D on skeletal muscle function: oxidative stress, energy metabolism and anabolic state. *Eur J Appl Physiol* . 2019 Mar 4;119(4):825–39. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00421-019-04104-x>
11. Shipton EA, Shipton EE. Vitamin D and Pain: Vitamin D and Its Role in the Aetiology and Maintenance of Chronic Pain States and Associated Comorbidities. *Pain Res Treat*. 2015 Apr 19;2015:1–12. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/prt/2015/904967/>
12. Balachandar R, Pullakhandam R, Kulkarni B, Sachdev HS. Relative efficacy of vitamin D2 and vitamin D3 in improving vitamin D status: Systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2021 Oct 1;13(10):3328. Available from: </pmc/articles/PMC8538717/>
13. Cholecalciferol | C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>O - PubChem . Vol. 10, National Center for Biotechnology Information(NCBI). PubChem Database. 2019. p. 1–62. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5280795#section=2D-Structure>
14. Summary C. Ergocalciferol | C<sub>28</sub>H<sub>44</sub>O - PubChem . National Center for Biotechnology Information(NCBI). PubChem Database. 2020. p. CID=5280793. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5280793#section=2D-Structure>
15. Santos MCQ, da Silva TCB, da Silva FBO, Siebert C, Kroth A, Silveira EMS, et al. Effects of vitamin D administration on nociception and spinal cord pro-oxidant and antioxidant markers in a rat model of neuropathic pain. *Brazilian J Med Biol Res*. 2021;54(10):e11207. Available from: </pmc/articles/PMC8365876/>
16. Habib AM, Nagi K, Thillaiappan NB, Sukumaran VK, Akhtar S. Vitamin D and Its Potential Interplay With Pain Signaling Pathways. *Front Immunol*. 2020 May 28;11:820. Available from: </pmc/articles/PMC7270292/>
17. Haroon M, FitzGerald O. Vitamin D deficiency: Subclinical and clinical consequences

- on musculoskeletal health. *Curr Rheumatol Rep* . 2012 Jun 12;14(3):286–93. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11926-012-0244-8>
18. Straube S, Derry S, Straube C, Moore RA. Vitamin D for the treatment of chronic painful conditions in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 May 6;2015(5):CD0077. Available from: [/pmc/articles/PMC6494161/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26399462/)
  19. Glover TL, Horgas AL, Fillingim RB, Goodin BR. Vitamin D status and pain sensitization in knee osteoarthritis: a critical review of the literature. *Pain Manag* . 2015 Nov 1;5(6):447–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26399462/>
  20. DGS. Norma nº 004/2019 - Prevenção e Tratamento da Deficiência de Vitamina D . 2019. Available from: <https://normas.dgs.min-saude.pt/2019/08/14/prevencao-e-tratamento-da-deficiencia-de-vitamina-d/>
  21. Wijayabahu AT, Mickle AM, Mai V, Garvan C, Glover TL, Cook RL, et al. Associations between Vitamin D, Omega 6:Omega 3 Ratio, and Biomarkers of Aging in Individuals Living with and without Chronic Pain. *Nutrients*. 2022 Jan 1;14(2):266. Available from: [/pmc/articles/PMC8779718/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39888888/)
  22. Khan QJ, Reddy PS, Kimler BF, Sharma P, Baxa SE, O’Dea AP, et al. Effect of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxy vitamin D levels, joint pain, and fatigue in women starting adjuvant letrozole treatment for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* . 2010 Jan;119(1):111–8. Available from: [/pmc/articles/PMC4182952/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20088888/)
  23. Lombardo M, Feraco A, Ottaviani M, Rizzo G, Camajani E, Caprio M, et al. The Efficacy of Vitamin D Supplementation in the Treatment of Fibromyalgia Syndrome and Chronic Musculoskeletal Pain. *Nutrients* . 2022 Jul 22;14:3010. Available from: <https://europepmc.org/articles/PMC9330000>
  24. Borel P, Caillaud D, Cano NJ. Vitamin D Bioavailability: State of the Art. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2015 Jul 29;55(9):1193–205. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24915331/>
  25. Chlebowski RT. Aromatase inhibitor-associated arthralgias. *J Clin Oncol*. 2009 Oct 20;27(30):4932–4.

26. IASP. IASP Announces Revised Definition of Pain - International Association for the Study of Pain (IASP). IASP. 2020. Available from: <https://www.iasp-pain.org/publications/iasp-news/iasp-announces-revised-definition-of-pain/>
27. Wu Z, Malihi Z, Stewart AW, Lawes CM, Scragg R. The association between Vitamin D concentration and pain: A systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr* . 2018 Aug 1;21(11):2022–37. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/public-health-nutrition/article/association-between-vitamin-d-concentration-and-pain-a-systematic-review-and-metaanalysis/FFCF6767DC2A95A6F87DE8DEA9413EF9>
28. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* [Internet]. 2006 May 1;10(4):287–287. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1016/j.ejpain.2005.06.009>
29. Hoy D, Bain C, Williams G, March L, Brooks P, Blyth F, et al. A systematic review of the global prevalence of low back pain. *Arthritis Rheum*. 2012 Jun;64(6):2028–37. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.34347>
30. Hirani V, Blyth FM, Naganathan V, Cumming RG, Le Couteur DG, Handelsman DJ, et al. Active Vitamin D (1,25 dihydroxyVitamin D) is associated with chronic pain in older australian men: The Concord Health and Ageing in Men Project. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci* . 2015 Mar 1;70(3):387–95. Available from: <https://academic.oup.com/biomedgerontology/article/70/3/387/571933>
31. Poisbeau P, Aouad M, Gazzo G, Lacaud A, Kemmel V, Landel V, et al. Cholecalciferol (Vitamin D3) Reduces Rat Neuropathic Pain by Modulating Opioid Signaling. *Mol Neurobiol*. 2019 Oct 1;56(10):7208–21. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12035-019-1582-6>
32. Chlebowski RT. Vitamin D and breast cancer: Interpreting current evidence. *Breast Cancer Res* . 2011 Aug 16;13(4):217. Available from: </pmc/articles/PMC3236325/>
33. Wu Z, Camargo CA, Sluyter JD, Khaw K-T, Malihi Z, Waayer D, et al. Association between serum 25-hydroxyvitamin D levels and self-reported chronic pain in older adults: A cross-sectional analysis from the ViDA study. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2019 Apr 1;188:17–22. Available from:

- <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S096007601830510734>. Alessio N, Belardo C, Trotta MC, Paino S, Boccella S, Gargano F, et al. Vitamin d deficiency induces chronic pain and microglial phenotypic changes in mice. *Int J Mol Sci* . 2021 Apr 1;22(7):3604. Available from: </pmc/articles/PMC8036382/>
35. Cai C. Treating Vitamin D Deficiency and Insufficiency in Chronic Neck and Back Pain and Muscle Spasm: A Case Series. *Perm J*. 2019;23:18241. Available from: </pmc/articles/PMC6730953/>
36. Moore D, Wahl R, Levy P. Hypovitaminosis D presenting as diffuse myalgia in a 22-year-old woman: A case report. *J Emerg Med*. 2014 Jun 1;46(6):e155–8. Available from: <http://www.jem-journal.com/article/S0736467914001796/fulltext>
37. Yong WC, Sanguankeo A, Upala S. Effect of vitamin D supplementation in chronic widespread pain: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* . 2017 Dec 1;36(12):2825–33. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-017-3754-y>
38. Danda S, Thomas B, Paramasivam G, Thomas R, Mathew J, Danda D. A descriptive pilot study of mitochondrial mutations & clinical phenotype in fibromyalgia syndrome. *Indian J Med Res*. 2019 Jan 1;149(1):47–50. Available from: </pmc/articles/PMC6507534/>
39. Yilmaz R, Salli A, Cingoz HT, Kucuksen S, Ugurlu H. Efficacy of vitamin D replacement therapy on patients with chronic nonspecific widespread musculoskeletal pain with vitamin D deficiency. *Int J Rheum Dis*. 2016 Dec 1;19(12):1255–62. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1756-185X.12960>
40. McCabe PS, Pye SR, Beth JM, Lee DM, Tajar A, Bartfai G, et al. Low vitamin D and the risk of developing chronic widespread pain: Results from the European male ageing study. *BMC Musculoskelet Disord* . 2016 Jan 16;17(1):1–9. Available from: </pmc/articles/PMC4715359/>
41. Kuru P, Akyuz G, Yagci I, Giray E. Hypovitaminosis D in widespread pain: its effect on pain perception, quality of life and nerve conduction studies. *Rheumatol Int* . 2015 Feb 1;35(2):315–22. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00296-014-3099-7>

Suplementação com vitamina D no doente com dor crónica

42. Sanghi D, Mishra A, Sharma AC, Singh A, Natu SM, Agarwal S, et al. Does Vitamin D Improve Osteoarthritis of the Knee: A Randomized Controlled Pilot Trial. *Clin Orthop Relat Res.* 2013 Nov;471(11):3556–62. Available from: <https://journals.lww.com/00003086-201311000-00027>
43. MacFarlane LA, Cook NR, Kim E, Lee IM, Iversen MD, Gordon D, et al. The Effects of Vitamin D and Marine Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Chronic Knee Pain in Older US Adults: Results From a Randomized Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Nov 1;72(11):1836–44. Available from: </pmc/articles/PMC7874905/>
44. Glover TL, Goodin BR, Horgas AL, Kindler LL, King CD, Sibille KT, et al. Vitamin D, race, and experimental pain sensitivity in older adults with knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2012 Dec;64(12):3926–35. Available from: </pmc/articles/PMC3510313/>
45. Cao Y, Jones G, Cicuttini F, Winzenberg T, Wluka A, Sharman J, et al. Vitamin D supplementation in the management of knee osteoarthritis: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2012;13:131. Available from: <http://www.trialsjournal.com/content/13/1/131>
46. Heidari B, Heidari P, HajianTilaki K. Relationship between unexplained arthralgia and vitamin D deficiency: A case control study. *Acta Med Iran.* 2014;52(5):400–5. Available from: <https://acta.tums.ac.ir/index.php/acta/article/view/4606/4431>
47. Chlebowski RT, Johnson KC, Lane D, Pettinger M, Kooperberg CL, Wactawski-Wende J, et al. 25-Hydroxyvitamin D concentration, vitamin D intake and joint symptoms in postmenopausal women. *Maturitas.* 2011 Jan;68(1):73–8. Available from: </pmc/articles/PMC3860096/>
48. Kalaitzopoulos DR, Samartzis N, Daniilidis A, Leeners B, Makieva S, Nirgianakis K, et al. Effects of vitamin D supplementation in endometriosis: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol.* 2022 Dec 1;20(1):176. Available from: </pmc/articles/PMC9795583/>
49. Michalska-Kasiczak M, Sahebkar A, Mikhailidis DP, Rysz J, Muntner P, Toth PP, et al. Analysis of vitamin D levels in patients with and without statin-associated myalgia - A systematic review and meta-analysis of 7 studies with 2420 patients. *Int J Cardiol.* 2015 Jan 15;178:111–6. Available from:

<http://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167527314020555/fulltext>

50. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA. An assessment by the statin muscle safety task force: 2014 update. *J Clin Lipidol* . 2014 May 1;8(3 SUPPL):S58–71. Available from: <http://www.lipidjournal.com/article/S1933287414001603/fulltext>
51. Jacobson TA, Khan A, Maki KC, Brinton EA, Cohen JD. Provider recommendations for patient-reported muscle symptoms on statin therapy: Insights from the Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education survey. *J Clin Lipidol* . 2018 Jan 1;12(1):78–88. Available from: <http://www.lipidjournal.com/article/S1933287417304592/fulltext>
52. Pennisi M, Bartolo G Di, Malaguarnera G, Bella R, Lanza G, Malaguarnera M. Vitamin D serum levels in patients with statin-induced musculoskeletal pain. *Dis Markers* . 2018;2019:1–6. Available from: </pmc/articles/PMC6452565/>
53. Sharma N, Cooper R, Kuh D. Associations of statin use with motor performance and myalgia may be modified by 25-hydroxyvitamin D: findings from a British birth cohort. *Sci Rep* . 2017 Dec 1;7:6578. Available from: </pmc/articles/PMC5529559/>
54. Morioka TY, Lee AJ, Bertisch S, Buettner C. Vitamin D status modifies the association between statin use and musculoskeletal pain: A population based study. *Atherosclerosis* . 2015 Jan 1;238(1):77–82. Available from: </pmc/articles/PMC4277894/>
55. Palamaner Subash Shantha G, Ramos J, Thomas-Hemak L, Pancholy SB. Association of vitamin D and incident statin induced myalgia - a retrospective cohort study. *PLoS One* . 2014 Feb 19;9(2):e88877. Available from: </pmc/articles/PMC3929495/>
56. Eisen A, Lev E, Iakobishvili Z, Porter A, Brosh D, Hasdai D, et al. Low plasma vitamin D levels and muscle-related adverse effects in statin users. *Isr Med Assoc J* . 2014;16(1):42–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24575504/>
57. Taylor BA, Lorson L, White CM, Thompson PD. Low vitamin D does not predict statin associated muscle symptoms but is associated with transient increases in muscle damage and pain. *Atherosclerosis* . 2017 Jan 1;256:100–4. Available from:

/pmc/articles/PMC6083851/

58. Anand K, Niravath P. Acupuncture and Vitamin D for the Management of Aromatase Inhibitor-Induced Arthralgia. *Curr Oncol Rep* . 2019 Jun 1;21(6):1–8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11912-019-0795-1>
59. Arul Vijaya Vani S, Ananthanarayanan PH, Kadambari D, Harichandrakumar KT, Niranjjan R, Nandeesh H. Effects of vitamin D and calcium supplementation on side effects profile in patients of breast cancer treated with letrozole. *Clin Chim Acta*. 2016 Aug 1;459:53–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009898116302248>
60. Prieto-Alhambra D, Javaid MK, Servitja S, Arden NK, Martinez-García M, Diez-Perez A, et al. Vitamin D threshold to prevent aromatase inhibitor-induced arthralgia: A prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2011 Feb 28;125(3):869–78. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10549-010-1075-9>
61. Singh S, Cuzick J, Mesher D, Richmond B, Howell A. Effect of baseline serum vitamin D levels on aromatase inhibitors induced musculoskeletal symptoms: Results from the IBIS-II, chemoprevention study using anastrozole. *Breast Cancer Res Treat* . 2012 Apr 25;132(2):625–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10549-011-1911-6>