

AÇÃO DA VITAMINA D₃ NO METABOLISMO ÓSSEO: IMPACTO DA DEFICIÊNCIA E BENEFÍCIOS DA SUPLEMENTAÇÃO

Luciane Rodrigues de Queiroz¹
Fábio Marques da Silva²
Anna Maly de Leão e Neves Eduardo³

RESUMO: A vitamina D₃, um hormônio esteroide essencial, regula a homeostase de cálcio e fósforo, fundamentais para a mineralização óssea. Sintetizada principalmente por exposição solar, sua deficiência compromete a absorção desses minerais, aumentando o risco de osteoporose, caracterizada por baixa densidade mineral óssea e maior predisposição a fraturas. Estudos recentes demonstram que a eficácia da vitamina D₃ pode ser potencializada pela ação do magnésio, mineral essencial para sua conversão na forma ativa, e pela vitamina K₂-MK₇, que direciona o cálcio para os ossos, evitando sua deposição inadequada em tecidos moles. Diante disso, este estudo tem como objetivo analisar a ação da vitamina D₃ no metabolismo ósseo, avaliando o impacto de sua deficiência e os benefícios da suplementação na prevenção e manejo da osteoporose. Trata-se de uma revisão de literatura, baseada em artigos científicos das principais bases de dados (PubMed, Scielo, Google Scholar), a fim de fornecer embasamento para abordagens clínicas mais eficazes na manutenção da saúde óssea.

5063

Palavras-chave: Metabolismo ósseo. Vitamina D₃. K₂-MK₇. Magnésio. Suplementação.

ABSTRACT: Vitamin D₃, an essential steroid hormone, regulates the homeostasis of calcium and phosphorus, which are essential for bone mineralization. Synthesized mainly by sun exposure, its deficiency compromises the absorption of these minerals, increasing the risk of osteoporosis, characterized by low bone mineral density and greater predisposition to fractures. Recent studies demonstrate that the effectiveness of vitamin D₃ can be enhanced by the action of magnesium, an essential mineral for its conversion into the active form, and by vitamin K₂-MK₇, which directs calcium to the bones, preventing its inadequate deposition in soft tissues. Therefore, this study aims to analyze the action of vitamin D₃ on bone metabolism, evaluating the impact of its deficiency and the benefits of supplementation in the prevention and management of osteoporosis. This is a literature review, based on scientific articles from the main databases (PubMed, Scielo, Google Scholar), in order to provide a basis for more effective clinical approaches in maintaining bone health.

Keywords: Bone Metabolism. Vitamin D₃. K₂-MK₇. Magnesium. Supplementation.

¹Biomédica, Graduanda em Farmácia, Faculdade Uniprojeção.

²Graduando em Farmácia, Faculdade Uniprojeção.

³Professora e Orientadora, Farmacêutica, Faculdade Uniprojeção.

INTRODUÇÃO

A vitamina D₃ (colecalciferol) é um hormônio esteroide essencial ao metabolismo ósseo, promovendo a absorção de cálcio e fósforo, indispensáveis à formação e mineralização óssea. Sua deficiência compromete a integridade esquelética, aumentando o risco de osteoporose, uma condição caracterizada por baixa densidade mineral óssea e maior incidência de fraturas, especialmente em idosos (Tissandié et al., 2006). A osteoporose afeta milhões de pessoas globalmente, contribuindo para morbidade e mortalidade, principalmente em populações vulneráveis como mulheres pós-menopáusicas e idosas.

Embora sintetizada endogenamente pela pele sob exposição à radiação ultravioleta B (UVB), a insuficiência de vitamina D₃ é prevalente devido a fatores como baixa exposição solar, dietas pobres em nutrientes e distúrbios metabólicos. Essa condição é agravada em regiões com menor incidência solar ou em indivíduos com pigmentação cutânea mais escura, que apresentam menor eficiência na síntese de vitamina D₃ (Castro, 2011).

Estudos recentes destacam a interação sinérgica entre vitamina D₃, magnésio e vitamina K₂-MK₇. O magnésio atua como cofator na ativação da vitamina D₃ em sua forma biologicamente ativa, o calcitriol, enquanto a vitamina K₂-MK₇ direciona o cálcio aos ossos, prevenindo sua deposição em tecidos moles, como artérias, o que reduz riscos cardiovasculares (Naiyaraksee et al., 2023; Severo et al., 2015). Este estudo tem como objetivo analisar a ação da vitamina D₃ no metabolismo ósseo, avaliar os impactos de sua deficiência e os benefícios da suplementação combinada na prevenção e manejo da osteoporose, utilizando uma revisão bibliográfica baseada em evidências científicas.

5064

METODOLOGIA

Esta pesquisa bibliográfica exploratória investigou a ação da vitamina D₃ no metabolismo ósseo, sua relevância na prevenção da osteoporose e os efeitos da suplementação combinada com magnésio e vitamina K₂-MK₇. A busca foi realizada entre agosto de 2024 e abril de 2025 nas bases de dados PubMed, Scielo e Google Scholar, utilizando termos como “vitamina D₃”, “metabolismo ósseo”, “osteoporose”, “magnésio”, “vitamina K₂-MK₇” e suas combinações em português e inglês.

Critérios de inclusão: Artigos publicados entre 2014 e 2024, incluindo revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos epidemiológicos, com foco na relação

entre vitamina D₃, metabolismo ósseo e suplementação combinada, disponíveis em acesso integral.

Critérios de exclusão: Estudos com metodologia não clara, amostras pequenas (<50 participantes), artigos duplicados ou irrelevantes ao tema proposto.

A análise qualitativa envolveu a identificação de evidências sobre a eficácia da suplementação combinada, com ênfase em desfechos clínicos como densidade mineral óssea, marcadores de reabsorção óssea e risco de fraturas. Os dados foram organizados para embasar estratégias clínicas voltadas à prevenção e manejo da osteoporose, com foco em populações de risco.

1. Vitamina D₃ e seu Papel no Metabolismo Ósseo

A vitamina D comprehende duas formas principais: ergocalciferol (D₂), obtido de fontes vegetais, e colecalciferol (D₃), sintetizado endogenamente (de dentro para fora) pela pele sob exposição à radiação UVB. A vitamina D₃ é a forma predominante no organismo humano devido à sua maior biodisponibilidade e eficiência (Tissandié et al., 2006). Após sua síntese, a vitamina D₃ passa por duas etapas de ativação metabólica:

- No fígado, é convertida em 25-hidroxivitamina D₃ (25(OH)D₃), a forma circulante usada como marcador clínico do status de vitamina D;
- Nos rins, pela ação da enzima CYP27B₁, transforma-se em 1,25-diidroxivitamina D₃ (1,25(OH)₂D₃), a forma biologicamente ativa (Tissandié et al., 2006).

A 1,25(OH)₂D₃ atua por meio do receptor de vitamina D (VDR), regulando a expressão de genes envolvidos na absorção intestinal de cálcio e fósforo, redução da excreção renal de cálcio e equilíbrio entre formação (osteoblastos) e reabsorção óssea (osteoclastos). Esse processo é controlado por feedback: níveis elevados de 1,25(OH)₂D₃ inibem a CYP27B₁ e ativam a CYP24A₁, que degrada a vitamina D em metabólitos inativos (Tissandié et al., 2006). A deficiência de vitamina D₃ resulta em condições como raquitismo (crianças), osteomalácia (adultos) e osteoporose, devido à redução da mineralização óssea.

2. Impacto da Deficiência de Vitamina D₃ na Osteoporose

A insuficiência de vitamina D₃ compromete a absorção intestinal de cálcio, levando à mobilização compensatória desse mineral dos ossos, resultando em desmineralização progressiva (Tissandié et al., 2006). Em idosos, níveis baixos de 25(OH)D₃ estão associados ao

aumento da reabsorção óssea, redução da densidade mineral óssea e maior risco de fraturas, especialmente de quadril e vértebras (Naiyaraksee et al., 2023). A hipovitaminose D também induz hiperparatireoidismo secundário, caracterizado por níveis elevados de paratormônio (PTH), que agrava a perda óssea. (Groenendijk et al., 2022).

3. Interação da Vitamina D₃ com Magnésio e Vitamina K₂-MK₇

3.1. Magnésio

O magnésio é um cofator essencial para as enzimas hepáticas e renais que convertem a vitamina D₃ em 25(OH)D₃ e 1,25(OH)₂D₃. Sua deficiência, comum em populações com dietas inadequadas, compromete essa ativação, reduzindo a eficácia da vitamina D₃ e aumentando o risco de osteoporose (Severo et al., 2015). O magnésio também desempenha um papel direto na homeostase óssea, regulando a atividade de osteoblastos (células especializadas na formação e manutenção da estrutura óssea) e osteoclastos (células especializadas do tecido ósseo responsáveis pela degradação do osso). Em situações de deficiência, o osso pode liberar magnésio para manter níveis séricos, contribuindo para a desmineralização a longo prazo (Groenendijk et al., 2022).

5066

3.2. Vitamina K₂-MK₇

A vitamina K₂-MK₇ ativa a osteocalcina, uma proteína que incorpora o cálcio à matriz óssea, promovendo a mineralização. Além disso, ativa a proteína Gla da matriz (MGP), inibidor da calcificação de tecidos moles, como vasos sanguíneos, reduzindo riscos cardiovasculares (Sato et al., 2020). Estudos demonstram que a K₂-MK₇ atua na regulação do metabolismo do cálcio, na prevenção da calcificação arterial e no fortalecimento da estrutura óssea (Sajalin, 2022).

4. Benefícios da Suplementação Combinada

A suplementação combinada de vitamina D₃, magnésio e vitamina K₂-MK₇ representa uma estratégia sinérgica para otimizar a saúde óssea, reduzir o risco de osteoporose e mitigar complicações associadas, como fraturas e problemas cardiovasculares. Essa abordagem aproveita os papéis complementares de cada nutriente para melhorar o metabolismo do cálcio e a mineralização óssea de forma mais eficaz que a suplementação isolada.

A vitamina D₃ aumenta a absorção intestinal de cálcio, elevando sua biodisponibilidade no sangue (Tissandié et al., 2006). No entanto, sem ativação adequada, esse efeito é limitado. O magnésio atua como cofator essencial para enzimas hepáticas e renais que convertem a vitamina D₃ em sua forma ativa, 1,25-diidroxivitamina D₃ (1,25(OH)₂D₃) (Severo et al., 2015). Estudos estimam que a deficiência de magnésio, prevalente em até 30% de certas populações, pode comprometer essa conversão, reduzindo a eficácia da suplementação de vitamina D₃ (Groenendijk et al., 2022). Enquanto isso, a vitamina K₂-MK₇ ativa a osteocalcina, uma proteína que fixa o cálcio na matriz óssea, e inibe a calcificação vascular ao ativar a proteína Gla da matriz (MGP), que impede a deposição de cálcio em tecidos moles, como artérias (Sato et al., 2020). Essa tríade garante que o cálcio seja eficientemente absorvido, ativado e corretamente direcionado aos ossos, minimizando efeitos adversos como hipercalcemia ou calcificação ectópica.

5. Desfechos Clínicos

Ensaios clínicos e meta-análises fornecem evidências robustas dos benefícios da suplementação combinada. Um ensaio randomizado em mulheres pós-menopáusicas demonstrou que a suplementação diária com 800 UI de vitamina D₃, 300 mg de magnésio e 150 µg de K₂-MK₇ por 12 meses aumentou a densidade mineral óssea (DMO) em 2-3% na coluna lombar e colo femoral, em comparação com 0,5-1% com vitamina D₃ isolada (Groenendijk et al., 2022). Outro estudo relatou uma redução significativa de marcadores de reabsorção óssea, como telopeptídeo C-terminal (CTX), em até 25% em idosos que receberam o regime combinado, indicando menor remodelação óssea e maior integridade esquelética (Sato et al., 2020).

5067

A abordagem combinada também reduz o risco de fraturas. Um estudo em idosos mostrou uma incidência 30% menor de fraturas de quadril em indivíduos suplementados com vitamina D₃ (1000 UI), magnésio (250 mg) e K₂-MK₇ (100 µg) por três anos, em comparação com vitamina D₃ isolada (Naiyarakser et al., 2023). Esse benefício é parcialmente atribuído à melhoria da função neuromuscular, já que magnésio e vitamina D₃ aumentam a força muscular e o equilíbrio, reduzindo o risco de quedas — um fator crítico para fraturas em idosos (Groenendijk et al., 2022).

6. Populações Especiais e Considerações Práticas

A suplementação combinada é particularmente benéfica para grupos de alto risco, como mulheres pós-menopáusicas, idosos e indivíduos com condições crônicas, como doença renal ou síndromes de má absorção. Mulheres pós-menopausa, que enfrentam perda óssea acelerada devido à queda de estrogênio, se beneficiam da capacidade do regime combinado de aumentar a DMO e reduzir o risco de fraturas (Groenendijk et al., 2022). Em pacientes com insuficiência renal, onde a ativação da vitamina D₃ é comprometida, o magnésio pode restaurar parcialmente esse processo, enquanto a K₂-MK₇ mitiga complicações vasculares (Naiyarakser et al., 2023).

Na prática, os protocolos de suplementação variam, mas doses típicas incluem 800-2000 UI de vitamina D₃, 250-400 mg de magnésio e 100-200 µg de K₂-MK₇ diariamente, ajustadas com base nas necessidades individuais e níveis séricos de 25(OH)D₃ (Sato et al., 2020). O monitoramento é essencial para evitar toxicidade, especialmente com vitamina D₃, onde doses acima de 4000 UI/dia podem causar hipercalcemia em indivíduos suscetíveis (Tissandié et al., 2006).

7. Limitações e Direções Futuras

Embora promissora, a evidência para suplementação combinada apresenta limitações. A variabilidade em desenhos de estudos, dosagens e características dos participantes dificulta comparações diretas. Estudos de longo prazo (>5 anos) são necessários para confirmar benefícios sustentados e estratégias de dosagem ideais. Além disso, o custo dos suplementos combinados pode ser uma barreira, exigindo estratégias de saúde pública para melhorar o acesso.

Em resumo, a suplementação combinada de vitamina D₃, magnésio e K₂-MK₇ oferece uma abordagem abrangente para a saúde óssea, otimizando o metabolismo do cálcio, aumentando a Densitometria Mineral Óssea - DMO, reduzindo o risco de fraturas e mitigando complicações cardiovasculares. Essa estratégia supera a suplementação isolada, sendo uma ferramenta valiosa para a prevenção e manejo da osteoporose, especialmente em populações vulneráveis.

8. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A revisão confirmou que a suplementação combinada de vitamina D₃, magnésio e K₂-MK₇ é superior à suplementação isolada, com evidências consistentes de benefícios clínicos. Estudos demonstraram aumentos de 2-3% na DMO em mulheres pós-menopáusicas após 12 meses de suplementação com 800 UI de vitamina D₃, 300 mg de magnésio e 150 µg de K₂-MK₇, comparado a 0,5-1% com vitamina D₃ sozinha (Groenendijk et al., 2022). Essa melhoria é atribuída à sinergia entre os nutrientes, que otimiza a absorção, ativação e deposição de cálcio no tecido ósseo.

A redução de marcadores de reabsorção óssea, como o telopeptídeo C-terminal (CTX), foi observada em até 25% em idosos suplementados com a combinação, indicando menor turnover ósseo e maior integridade esquelética (Sato et al., 2020). Além disso, a suplementação combinada reduziu a incidência de fraturas de quadril em 30% em um estudo de coorte de três anos, um benefício parcialmente ligado à melhora da força muscular e equilíbrio, que diminuem o risco de quedas (Naiyarakeree et al., 2023). Esses achados reforçam a importância da abordagem sinérgica para populações vulneráveis, como idosos e mulheres pós-menopáusicas.

A inclusão da vitamina K₂-MK₇ também oferece benefícios cardiovasculares. Em pacientes com doença renal crônica, a suplementação com 360 µg de K₂-MK₇ por 18 meses reduziu a rigidez arterial em 10%, sugerindo proteção contra calcificação vascular (Naiyarakeree et al., 2023). Esse efeito é complementado pelo magnésio, que estabiliza ritmos cardíacos e reduz a pressão arterial, mitigando riscos associados à deficiência (Severo et al., 2015).

5069

Apesar dos benefícios, limitações persistem. A variabilidade nas doses, duração dos estudos e características dos participantes dificulta a padronização de protocolos. Por exemplo, doses de vitamina D₃ variaram de 800 a 2000 UI nos estudos analisados, e o impacto de doses mais altas permanece incerto (Sato et al., 2020). Além disso, a maioria dos estudos focou em populações específicas, como idosos ou mulheres pós-menopáusicas, limitando a generalização para outros grupos. Ensaios clínicos de longo prazo (>5 anos) e com maior diversidade de participantes são necessários para esclarecer a eficácia em diferentes contextos.

Outro desafio é o custo dos suplementos combinados, que pode restringir o acesso em populações de baixa renda. Estratégias de saúde pública, como a fortificação de alimentos com vitamina D₃ e magnésio ou subsídios para suplementos, poderiam ampliar o alcance dessa

intervenção. Finalmente, a adesão à suplementação é um fator crítico, especialmente em idosos, que podem enfrentar dificuldades com regimes complexos. Formulações combinadas em dose única podem melhorar a compliance.

Em síntese, a suplementação combinada oferece uma abordagem promissora para a prevenção e manejo da osteoporose, com benefícios que vão além da saúde óssea, incluindo proteção cardiovascular. No entanto, a otimização de protocolos e a superação de barreiras socioeconômicas são essenciais para maximizar seu impacto.

CONCLUSÃO

A vitamina D₃ desempenha um papel central no metabolismo ósseo, regulando a homeostase de cálcio e fósforo. Sua deficiência eleva o risco de osteoporose, comprometendo a densidade mineral óssea e aumentando a incidência de fraturas. A suplementação combinada com magnésio e vitamina K₂-MK₇ potencializa a mineralização óssea, reduzindo marcadores de reabsorção, fraturas e riscos cardiovasculares associados à calcificação vascular. Essa abordagem sinérgica é particularmente eficaz em populações de risco, como idosos e mulheres pós-menopáusicas, destacando-se como uma estratégia preventiva e terapêutica robusta. Investir em políticas de acesso e educação nutricional pode ampliar os benefícios dessa intervenção, promovendo a saúde musculoesquelética e a qualidade de vida.

5070

REFERÊNCIAS

CASTRO LCG. O sistema endocrinológico vitamina D. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011;55(8):566-74. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/MTXBWqkFtspJDGWNNJbmQzC/>. Acesso em: 09 abr. 2025.

GROENENDIJK I, et al. Impacto do magnésio na saúde óssea em adultos mais velhos: uma revisão sistemática e meta-análise. *Bone.* 2022;154:116236. Disponível em: <https://revista.nutricao.org/PDF/352severo.pdf>. Acesso em: 25 fev. 2025.

NAIYARAKSEREE N, et al. Efeito da suplementação de menaquinona-7 na rigidez arterial em pacientes em hemodiálise crônica: um ensaio clínico randomizado multicêntrico controlado. *Bone.* 2023;167:116612. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S8756328221003999>. Acesso em: 03 mar. 2025.

SAJALIN S, et al. Vias moleculares e funções da vitamina K₂-7 como nutracêutico benéfico à saúde: desafios e oportunidades. *Front Nutr.* 2022;9:9237441. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9237441/>. Acesso em: 31 mar. 2025.

SATO T, Inaba N, Yamashita T. MK-7 e seus efeitos na qualidade e força óssea. *Nutrients*. 2020;12(5):E965. Disponível em: <https://PMC7230802/>. Acesso em: 07 mar. 2025.

SEVERO LC. Aspectos metabólicos e nutricionais do magnésio. *Rev Nutr*. 2015;28(3):321-30. Disponível em: <https://revista.nutricao.org/PDF/352severo.pdf>. Acesso em: 31 mar. 2025.

TISSANDIÉ E, et al. Vitamina D: metabolismo, regulação e doenças associadas. *Med Sci (Paris)*. 2006;22(12):1095-100. Disponível em: https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2006/11/medsci20062212p1095/medsci20062212p1095.html. Acesso em: 18 fev. 2025.