



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Relação entre os níveis de Vitamina D e a Vertigem Posicional Paroxística Benigna

Tiago André Pereira Torres

Abril'2020



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Relação entre os níveis de Vitamina D e a Vertigem Posicional Paroxística Benigna

Tiago André Pereira Torres

Orientado por:

Dr. Pedro Araújo

Abril'2020

Resumo

A VPPB é considerada a causa mais comum de vertigem periférica, caracterizando-se pela ocorrência de episódios recorrentes de vertigem devido ao deslocamento da otocónia para os canais semicirculares. O metabolismo do cálcio desempenha um papel importante na síntese e absorção da otocónia, já que esta é formada por cristais de carbonato de cálcio, e uma alteração deste, provoca a degeneração da otocónia, que migra para os canais semicirculares. Vários estudos verificaram que existia uma sobreposição entre a variação sazonal dos sintomas de VPPB com a variação sazonal dos níveis séricos de vitamina D. Verificaram que a produção de vitamina D varia com a posição geográfica, bem como com a exposição à radiação solar. Nos períodos do ano e locais onde esta exposição é pouco efetiva, existe uma diminuição dos níveis séricos de vitamina D, correspondendo também a um maior número de doentes com sintomas de VPPB. Estes estudos sugerem que a vitamina D, ao desempenhar um papel importante no metabolismo do cálcio, bem como na regulação de proteínas de transporte e de reabsorção de cálcio no epitélio do ouvido interno, faz com que o seu défice provoque uma má formação da otocónia com posterior degeneração.

Contudo existem estudos que refutam esta evidência, demonstrando que não existe nenhuma relação entre o défice de vitamina D e o aparecimento da VPPB, sugerindo que devido ao facto de estas patologias serem tão frequentes, a sua coexistência é uma coincidência. Para além disso, existe mesmo um estudo que questiona os valores de referência usados na identificação dos défices de vitamina D.

Desta forma conclui-se que são necessários mais estudos de forma a verificar se o défice de vitamina D interfere na fisiopatologia da vertigem posicional paroxística benigna, e se a sua suplementação está ou não associada a uma diminuição da recorrência dos sintomas.

Palavras Chave: Equilíbrio, Vertigem Posicional Paroxística Benigna, Ouvido Interno, Vitamina D, Cálcio.

Abstract

BPPV is considered the most common cause of peripheral vertigo, and it is characterized by recurrent episodes of vertigo due to the displacement of the otoconia into the semicircular canals. Calcium metabolism is important in the formation of otoconia due to its' structure which is made up of calcium carbonate, and changes in this metabolism cause a degeneration of otoconia. Several studies indicate that there is an overlap between the seasonal variation in BPPV symptoms with the seasonal variation in serum vitamin D levels. They found that vitamin D production varies with geographical location, as well as with the exposure to solar radiation. During the periods of the year and locations where this exposure is ineffective, there is a decrease in serum vitamin D levels, also corresponding to a greater number of patients with vertigo.

These studies suggest that vitamin D, by playing an important role in calcium metabolism, as well as in the regulation of transport proteins of calcium and calcium reabsorption in the inner ear epithelium, make its' deficit cause an incorrect formation of otoconia with subsequent degeneration.

However, there are studies that refute this evidence, demonstrating that there is no relationship between vitamin D deficit and the appearance of BPPV, suggesting that due to the fact that these pathologies are so frequent, their presence in simultaneous is a coincidence. In addition, there is even a study that disagrees with the reference values used to identify vitamin D deficits.

Thus, it is concluded that more studies are need to verify if the vitamin D deficit interferes in the pathophysiology of BPPV, and whether its supplementation is associated with a decrease in the recurrence of vertigo associated to BPPV.

Key Words: Balance, Benign Paroxysmal Positional Vertigo, Inner Ear, Vitamin D, Calcium.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FMUL.

Índice

1.Abreviaturas.....	7
2.Introdução	8
3.Anatomofisiologia vestibular do ouvido interno.....	9
4.Vertigem Posicional Paroxística Benigna.....	13
4.1 Considerações Gerais da Doença.....	13
4.2 Epidemiologia	14
4.3 Fisiopatologia.....	14
4.4 Tipos de Vertigem Posicional Paroxística Benigna.....	16
4.5 Diagnóstico.....	17
4.5.1 VPPB – Canal Semicircular Posterior.....	17
4.5.2 VPPB – Canal Semicircular Anterior.....	19
4.5.3 VPPB – Canal Semicircular Lateral.....	19
4.6 Tratamento	21
4.6.1 VPPB – Canal Semicircular Posterior.....	22
4.6.2 VPPB – Canal Semicircular Anterior.....	23
4.6.3 VPPB – Canal Semicircular Lateral.....	23
5.Vitamina D	24
5.1 Fontes de Vitamina D	24
5.2 Metabolismo da Vitamina D	25
5.3 Valores de Referência da Vitamina D.....	26
5.4 Sazonalidade da produção de Vitamina D.....	27
5.5 Vitamina D em Portugal.....	28
5.6 Vitamina D e a Obesidade.....	29
6.Metabolismo do cálcio	30
7.Relação entre a VPPB e os níveis de Vitamina D	32
7.1 Papel do cálcio na formação da otocónia.....	32
7.2 VPPB e défice de Vitamina D	33
7.3 Controvérsia do papel da vitamina D na VPPB.....	34
7.4 VPPB, Vitamina D e Osteoporose	36

8.Seguimento dos doentes com VPPB	39
8.1 Otolina-1 como marcador de VPPB.....	39
8.2 Vitamina D no tratamento dos doentes com VPPB	40
8.2.1Suplementação com Vitamina D.....	41
9.Conclusão	43
10.Agradecimentos	45
11.Bibliografia	46

1. Abreviaturas

VPPB – Vertigem Posicional Paroxística Benigna

25(OH)D – Calcifediol

1,25(OH)₂D – Calcitriol

DBP – Proteína de ligação à vitamina D

VDR – Recetor de vitamina D

EUA – Estados Unidos da América

SNC – Sistema Nervoso Central

ELISA – Ensaio de imuno-absorção enzimática

2. Introdução

Para que a manutenção do equilíbrio seja possível é necessário que exista a integração de 3 sistemas (vestibular, proprioceptivo e visual), que após recolherem informação do meio envolvente, a transmitem através de impulsos nervosos até ao SNC. O envelhecimento provoca uma diminuição da função destes 3 sistemas, bem como da capacidade de processamento e interpretação da informação por parte do SNC, o que faz com que ocorram as manifestações de desequilíbrio e vertigem. No que concerne ao sistema vestibular periférico, a VPPB é a principal causa de vertigem. Este distúrbio do equilíbrio caracteriza-se pelo aparecimento de vertigem posicional, bem como o surgimento de um nistagmo posicional. Sendo esta sintomatologia mais frequente nos idosos, e uma vez que neste grupo etário existe um aumento do risco de quedas, bem como um aumento da morbilidade, a compreensão dos mecanismos envolvidos no aparecimento desta patologia, bem como métodos que impeçam o seu aparecimento, ou que permitam um alívio e diminuição dos sintomas associados reveste-se de grande importância.

A vitamina D e as suas implicações clínicas têm sido ultimamente, e cada vez mais investigadas, com vista a compreender qual o verdadeiro papel desta vitamina no aparecimento, ou controlo de diversas patologias. É comum na prática clínica verificar que muitos doentes apresentam suplementação de vitamina D na sua medicação habitual. Dentro das patologias associadas ao défice desta vitamina, têm surgido muitas investigações que procuram verificar a correlação da vitamina D com o aparecimento e recorrência da vertigem posicional paroxística benigna. Assim, com este trabalho pretendo realizar uma revisão sistemática relativa à literatura atual, verificando se realmente se justifica o facto de tantos doentes realizarem medicação habitual com suplementação de vitamina D, como é que variam os níveis séricos de vitamina D ao longo do ano, bem como verificar se o défice desta vitamina está realmente associada ao aparecimento da vertigem posicional paroxística benigna, e caso existam défices, se a sua reposição está associada ao alívio, ou diminuição da recorrência dos sintomas.

3. Anatomofisiologia vestibular do Ouvido Interno

O ouvido interno está localizado no rochedo do temporal sendo constituído por um conjunto de canais interligados que formam o labirinto ósseo. Dentro do labirinto ósseo existem um conjunto de canais de tecidos moles interligados originando o labirinto membranoso, sendo estes dois labirintos separados pela perilinfa. A perilinfa apresenta uma composição semelhante ao líquido extracelular, sendo rico em sódio e pobre em potássio. Tem origem no sistema linfático e é drenado do ouvido interno para o espaço subaracnoideu através do canal perilinfático membranoso [1].

O labirinto ósseo é formado pelo sistema dos canais semicirculares, pelo vestíbulo e pela cóclea. É na cóclea que está localizado o órgão de corti, sendo este o responsável pela recepção de estímulos no ouvido interno no processo da audição. Os canais semicirculares ósseos têm origem numa porção do vestíbulo, o recesso elíptico ósseo, que incorpora o utrículo do labirinto membranoso. Este é separado da cóclea, por uma porção do vestíbulo, o recesso esférico, que incorpora o sáculo do labirinto membranoso. Os canais semicirculares comunicam com o vestíbulo através de duas extremidades, sendo uma dilatada (ampular), e uma não dilatada (não ampular). O canal semicircular anterior é vertical e perpendicular ao grande eixo do rochedo, sendo que o seu orifício não ampular se liga ao não ampular do canal semicircular posterior, originando um canal comum. O canal semicircular posterior é vertical e paralelo ao rochedo do temporal. O vestíbulo comunica com a cavidade craniana através do aqueduto do vestíbulo, que tem origem na face interna abrindo-se na face pósterosuperior do rochedo do temporal, atrás do canal auditivo interno.

Por sua vez, o labirinto membranoso inclui o epitélio sensorial e as estruturas do sistema vestibular periférico. É dividido numa porção superior e numa porção inferior. A superior é formada pelos canais semicirculares (anterior, posterior e lateral) e pelo utrículo, enquanto que a inferior é formada pelo sáculo e pelo canal coclear. Por sua vez, o utrículo e o sáculo estão interligados entre si pelo canal utriculosacular.

O labirinto membranoso é preenchido por endolinfa, sendo esta produzida por capilares da estria vascular localizada no canal coclear [1]. A sua composição iónica é diferente da perilinfa, ou seja, apresentando maior concentração de potássio e menor concentração de sódio [2]. É importante ter em consideração que a endolinfa do sistema

vestibular comunica com a do auditivo, e que alterações na componente vestibular poderão provocar alterações no sistema auditivo e vice-versa, originando patologias com sintomas de alteração do equilíbrio, bem como alterações auditivas simultaneamente [2].

O sistema vestibular periférico ao nível do ouvido interno é formado por dois tipos de neuroepitélio sensorial, a mácula e a crista ampular. Ambas as estruturas contêm células ciliadas, que não são mais do que mecanorreceptores sensoriais em forma de bastonete, que são responsáveis por detetar as vibrações da endolinfa que ocorre com a mobilização da cabeça [1]. Estas células apresentam um cinocílio central e vários estereocílios periféricos que diminuem de tamanho à medida que se afastam do cinocílio [1]. Com a alteração da posição cefálica, existe uma inclinação dos estereocílios em direção ao cinocílio, promovendo uma abertura mecânica dos canais de transdução, resultando num influxo de potássio e conseqüentemente a despolarização da célula ciliada. Esta ao ser despolarizada promove a abertura dos canais de cálcio na sua base, com libertação de neurotransmissores nas sinapses com as fibras aferentes do nervo vestibular [1]. Por sua vez, um afastamento dos estereocílios em relação ao cinocílio promove o mecanismo contrário ao referido, com uma hiperpolarização da célula ciliada, e conseqüentemente menor estimulação do nervo vestibular [1].

O utrículo e o sáculo são estruturas que respondem a estímulos que promovem aceleração linear. A mácula do utrículo deteta movimentos no plano horizontal, enquanto que os movimentos verticais são detetados pela mácula do sáculo [1], [3].

O interior da mácula é revestida por uma membrana gelatinosa que contém cristais de carbonato de cálcio (otocónia), sendo desta membrana que partem as células ciliadas responsáveis pela receção dos estímulos. A aceleração linear provoca uma força de cisalhamento entre a membrana otolítica e a superfície macular, originando a flexão das células ciliadas [1]. Existe uma linha curvilínea importante no utrículo e no sáculo, a estríola, que permite a orientação dos estereocílios de cada uma destas estruturas. Enquanto que no utrículo os estereocílios estão orientados no sentido da estríola, no sáculo existe um afastamento relativo à mesma. Esta variação da distribuição das células ciliadas pode originar vários padrões de estimulação com base no grau de inclinação da cabeça. Assim, num determinado movimento existe estimulação das

células ciliadas de uma estrutura, e uma inibição das células ciliadas da outra, de modo a que o sistema nervoso central receba aferências precisas da posição da cabeça [1].

Os canais semicirculares detetam a aceleração angular e os movimentos rotatórios da cabeça. Os canais semicirculares anteriores e posteriores formam um ângulo de 45° com o plano sagital, e os canais laterais formam um ângulo de 30° com o plano axial [1]. Durante o processo de movimento de rotação da cabeça, cada canal semicircular relaciona-se com um outro contra-lateral. Ou seja, o canal semicircular lateral relaciona-se com o lateral do lado oposto, enquanto que o canal semicircular anterior de um lado relaciona-se com o canal semicircular posterior do contra-lateral [2]. Dadas as orientações dos canais semicirculares, cada canal vertical (anteriores e posteriores), são antagónicos com a sua contraparte contra-lateral (ex: anterior direito vs anterior esquerdo) [2]. Desta forma consegue-se uma representação vetorial tridimensional da aceleração rotacional [1].

Cada canal semicircular comunica com o utrículo, e no final de cada canal existe uma dilatação, a ampola, onde se localiza a crista ampular [2]. As células ciliadas que emergem da crista ampular estendem-se até à cúpula da ampola [2]. A orientação dos cinocílios dos canais semicirculares é diferente. Nos canais semicirculares laterais, os cinocílios das células ciliadas estão orientados em direção ao utrículo, enquanto que os cinocílios dos canais anterior e posterior estão orientados em direção ao canal [1]. Com a rotação da cabeça, a endolinfa desloca a cúpula e conseqüentemente move as células ciliadas na direção oposta à rotação, promovendo a despolarização das mesmas [1]. O fluxo de endolinfa que provoca a despolarização das células ciliadas num canal semicircular, inibirá conseqüentemente as células ciliadas do canal contra-lateral com o qual está emparelhado [1].

As células ciliadas da crista ampular e da mácula do utrículo e do sáculo enviam aferências para o gânglio vestibular, localizado na porção lateral do meato auditivo interno. De seguida, as fibras provenientes deste gânglio unem-se para formar o nervo vestibular, que posteriormente se une ao nervo coclear, originando o nervo vestibulococlear. Este entra no tronco cerebral pelo sulco bulbo-protuberancial, separando-se novamente nas suas componentes coclear e vestibular. A maioria das fibras vestibulares aferentes projetam-se no complexo nuclear vestibular ipsilateral localizado na protuberância, e uma pequena parte das fibras dirige-se para o córtex

floculo-nodular e vermeano do cerebelo. O complexo nuclear vestibular da protuberância é formado por quatro núcleos. O núcleo interno recebe aferências provenientes da crista ampular dos canais semicirculares laterais, o núcleo vestibular superior recebe aferências da crista ampular dos canais semicirculares posteriores e anteriores, o núcleo vestibular inferior recebe aferências da mácula do utrículo e do sáculo, enquanto que o núcleo vestibular externo recebe aferências da crista ampular e da mácula [1]. De seguida, emergem destes núcleos eferências que se dirigem para o cerebelo, para os músculos extra-oculares, bem como para os outros núcleos vestibulares. A comunicação entre o sistema vestibular periférico e central permite que seja possível a manutenção do equilíbrio, da orientação espacial, bem como do processamento correto de imagens durante o movimento [1]. O reflexo vestibulo-ocular, bem como o reflexo vestibulo-espinhal são dois exemplos da interação entre a componente vestibular periférica e central [1].

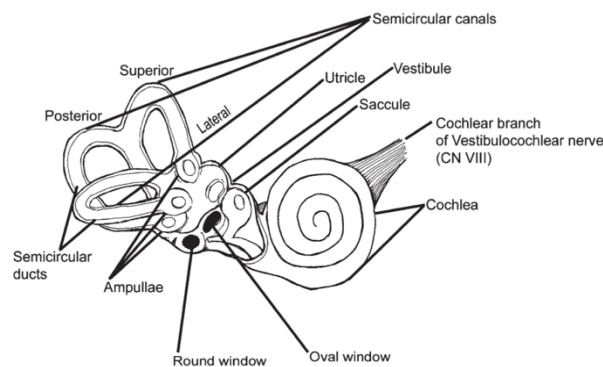


Figura 1 – Labirinto ósseo e Membranoso

Adaptado de : Anatomy of the vestibular system: A review [1]

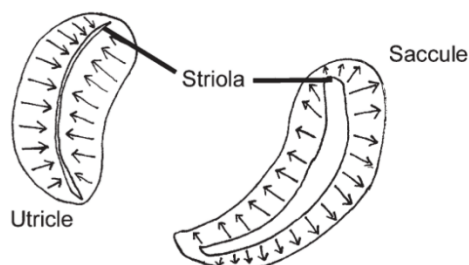


Figura 2 – Orientação dos esteríocílios no utrículo e no sáculo

Adaptado de: Anatomy of the vestibular system: A review [1]

4. Vertigem Posicional Paroxística Benigna

4.1 Considerações Gerais da Doença

A vertigem posicional paroxística benigna é considerada a principal causa de vertigem periférica. É uma patologia do labirinto causada por uma estimulação mecânica dos recetores vestibulares presentes nos canais semicirculares [4]. Os doentes apresentam vertigem rotacional e nistagmo posicional relacionados com as mudanças de posição da cabeça, sendo considerada a principal causa de vertigem do sistema vestibular periférico [5], afetando 10% da população e correspondendo a 15 % das doenças que provocam alterações no equilíbrio [4]. Esta sensação de vertigem costuma surgir pela primeira vez quando o doente está deitado, ou quando se levanta, recorrendo posteriormente para posições ou movimentos específicos da cabeça. Esta patologia não está associada a perda de audição, ou a outros sintomas neurológicos, exceto quando é secundária a outras patologias. Assim conclui-se que pode existir VPPB de origem idiopática, forma mais frequente e associada a processos degenerativos, ou de origem secundária. No que diz respeito às causas secundárias há a destacar a doença de Meniere (0,5-30%), os traumatismos cranianos (8,5-27%), a neurite vestibular (0,8-20%), a surdez neurosensorial (0,2-5%), bem como um défice de vitamina D [6].

A VPPB é uma patologia auto-limitada que pode resolver espontaneamente em 50% dos doentes, em dias a semanas, mesmo quando não tratada, contudo aproximadamente metade dos doentes irão apresentar uma recorrência dos sintomas associados a esta patologia [7]. Esta pode estar relacionada com algumas comorbilidades que os doentes, principalmente os idosos, apresentam. A diabetes e hipertensão arterial podem estar envolvidos na recorrência da VPPB ao promoverem alterações vasculares, com diminuição do aporte sanguíneo às células, provocam uma labirintite isquémica do ouvido interno, promovendo um desprendimento dos cristais de carbonato de cálcio [6].

Esta patologia está relacionada com uma diminuição da qualidade de vida dos doentes afetados, aumentando o risco de quedas, síndromes depressivas e absentismo no trabalho [8]. Dada a elevada recorrência que marca esta patologia, é importante compreender os mecanismos de prevenção que poderão ser desenvolvidos, com vista a diminuir o aparecimento e recorrência da VPPB, aumentando assim a qualidade de vida destes doentes [9].

4.2 Epidemiologia

Verifica-se um aumento da sua incidência com o avançar da idade, bem como uma diferença entre os géneros, sendo duas vezes mais frequente no sexo feminino comparativamente ao masculino [10]. Estima-se que 30 % dos indivíduos com mais de 60 anos sejam afetados por esta patologia e 50% depois dos 85 anos [6]. Verifica-se também uma diminuição para idades inferiores a 40 anos [4], sendo 7 vezes inferior no intervalo de idades entre os 18 e os 39 anos [6]. Conclui-se assim que são os indivíduos idosos os mais afetados. Este grupo etário por si só já apresenta um risco aumentado de quedas devido à degeneração progressiva de outros mecanismos envolvidos no equilíbrio, como a visão e o sistema músculo-esquelético. Por outro lado a sintomatologia presente nos indivíduos idosos pode manifestar-se de uma maneira diferente comparativamente aos mais jovens, queixando-se de tonturas e instabilidade inespecíficas, bem como menos vertigem rotacional [6].

4.3 Fisiopatologia

Esta patologia pode ser explicada por duas teorias, a cupulolitíase e a canalitíase, verificando-se que ambas têm em comum o facto de existir um descolamento da otocónia da mácula do utrículo que se vai deslocar pela gravidade, ou pelo movimento da cabeça, através da endolinfa, para os canais semicirculares. A otocónia é composta por um conjunto de proteínas e cristais de carbonato de cálcio, podendo ser lesada por fármacos, trauma e desmineralização [11].

Tendo em conta a cupulolitíase, existe um descolamento da otocónia da mácula do utrículo, depositando-se posteriormente na cúpula da ampola dos canais semicirculares. Como a otoconia tem uma densidade relativa superior à da endolinfa, a cúpula torna-se sensível à gravidade, o que resulta no aparecimento de reflexos vestibulo-oculares anómalos com a mobilização da cabeça [6]. Assim, estes movimentos cefálicos estão relacionados com o aparecimento da vertigem e do nistagmo. Existe um período de latência até ao início da manifestação do nistagmo, sendo este período considerado o tempo necessário para que ocorra o deslocamento da otocónia [12].

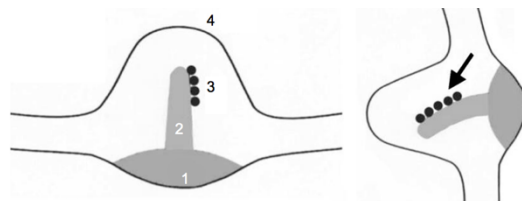


Figura 3 – Teoria da Cupulolitíase

Adaptado de: Benign paroxysmal positional vertigo in the elderly: current insights [6]

Segundo a teoria da canalitíase existe um descolamento da otoconia da mácula utricular, que após a mudança de posição da cabeça, se desloca posteriormente para os canais semicirculares, deslocando-se livremente na endolinfa aí presente [4]. É este movimento da otoconia nos canais semicirculares que vai provocar o aparecimento de uma falsa ideia de rotação e o nistagmo [4]. Considera-se que apenas quando a concentração da otocónia atinge valores elevados existe uma alteração da pressão na endolinfa capaz de provocar a deslocação da cúpula do canal semicircular [4].

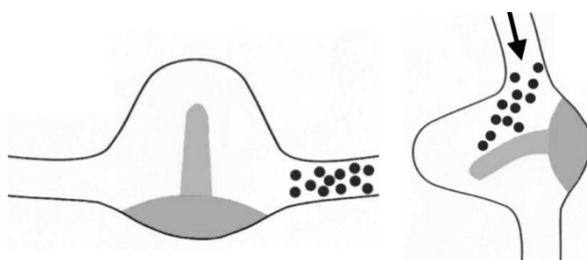


Figura 4 – Teoria da Canalitíase

Adaptado de : Benign paroxysmal positional vertigo in the elderly: current insights [6]

Contudo, estas duas teorias podem coexistir. Este fenómeno ocorre mais frequentemente nos idosos devido ao facto de existir uma redução progressiva da quantidade e do volume da otocónia com a idade, bem como um enfraquecimento das suas ligações devido a uma diminuição do carbonato de cálcio [6]. Consequentemente existe um desprendimento dos cristais que passam a flutuar na endolinfa. A otocónia, formada por cristais de carbonato de cálcio é facilmente absorvida pela endolinfa. Porém, quando esta é rica em cálcio a absorção torna-se impossível, ou muito mais morosa, podendo ocorrer uma mineralização desnecessária da restante endolinfa, provocando a sua deposição na cúpula, ou deslocação livre nos canais semicirculares, com o subsequente aparecimento dos sintomas da VPPB [4], [13].

Tanto a sintomatologia presente na VPPB resultante da canalitíase, como a resultante da cupulolitíase resolvem através de manobras que permitem a remoção dos cristais da otocónia flutuante na endolinfa dos canais semicirculares [6].

Apesar de se compreender bem o mecanismo fisiopatológico que está na base da VPPB (deslocamento da otocónia para os canais semicirculares), o mecanismo que provoca a degeneração e descolamento da otocónia do utrículo ainda não é bem compreendido [9]. Contudo existem fatores de risco identificados, como a idade avançada, o sexo feminino, fatores hormonais, infeções virais, bem como uma tendência familiar [10].

4.4 Tipos de Vertigem Posicional Paroxística Benigna

A VPPB pode ter origem em qualquer canal semicircular, sendo o mais afetado o canal semicircular posterior, seguido do canal semicircular lateral e do anterior [8]. Isto deve-se ao facto de o canal semicircular posterior estar localizado numa posição anatómica mais suscetível a receber os cristais de carbonato de cálcio após a variação postural da cabeça. Ainda tendo em conta os canais semicirculares posteriores, o mais afetado costuma ser o do lado direito, evidência que poderá estar associada ao facto de a maioria das pessoas dormir em decúbito lateral direito [4].

A VPPB relacionada com o envolvimento do canal semicircular anterior é rara devido à sua posição na parte superior do labirinto, o que torna improvável que a otocónia se desloque para este canal. No entanto, esta forma de VPPB é responsável por 12% dos casos de VPPB [6]. Por outro lado, o envolvimento dos canais semicirculares laterais são responsáveis por 20% dos casos de VPPB [6].

É preciso ter em consideração que apesar de o canal semicircular posterior ser o mais afetado, também pode existir um envolvimento dos restantes, apesar de esta probabilidade ser menor. Quando existe uma variação da inclinação da cabeça, como por exemplo olhar para cima, levantar da cama ou inclinar-se para a frente, existe uma deslocação da otocónia maioritariamente para os canais semicirculares verticais [4]. Por outro lado, quando existem movimento de rotação, como por exemplo o mudar de

posição na cama, afeta normalmente o canal semicircular lateral, sendo a sintomatologia mais marcada e prolongada.

4.5 Diagnóstico

O diagnóstico da vertigem posicional paroxística benigna é realizado com base na observação do nistagmo posicional, bem como através de manobras de mobilização da otoconia no ouvido interno.

O nistagmo característico da VPPB pode ser facilmente observável através da utilização dos óculos de Frenzel, porém em muitos doentes, uma observação direta é suficiente para observar este sinal clínico. Em nistagmos posicionais fracos, recomenda-se a utilização de oculografia vídeo-assistida com o intuito de avaliar o padrão exato de nistagmo, especialmente a identificação de qualquer componente torcional, permitindo também a sua comparação com nistagmos em avaliações posteriores [4]. As características mais importantes a avaliar no nistagmo posicional são a direção, latência, intensidade e duração.

Na VPPB idiopática a avaliação imagiológica, bem como a utilização de exames adicionais de avaliação da função vestibular e auditiva, não são necessários, justificando-se apenas a sua realização quando existe uma coexistência com outras patologias do ouvido interno, como por exemplo a doença de Menière, ou neurite vestibular [4].

No que diz respeito às manobras de mobilização da otocónia, estas diferem consoante o canal semicircular que se pretende avaliar.

4.5.1 VPPB- Canal semicircular posterior

A manobra utilizada no diagnóstico de VPPB com origem no canal semicircular posterior é a manobra de Dix-Hallpike. Nesta manobra o doente está inicialmente sentado, roda-se a cabeça 45° para o lado a ser avaliado. De seguida o doente é colocado rapidamente em posição supina com a cabeça em hiperextensão e pendente 30°-40° a baixo do plano horizontal, com a mesma rotação de 45° inicial. Esta posição é mantida

durante trinta segundos e avalia-se o nistagmo posicional. De seguida o doente volta-se a sentar com a cabeça virada para a frente e avalia-se novamente o nistagmo. A manobra deve ser realizada inicialmente para o lado esquerdo, e posteriormente para o lado direito, uma vez que o envolvimento deste lado é mais frequente [4]. Deve-se sempre realizar o exame bilateralmente de modo a evitar que não se diagnostique uma VPPB bilateral, principalmente após traumatismo craniano [4].

A mobilização da cabeça promove uma movimentação da otocónia no canal semicircular, originando um nistagmo posicional com uma componente vertical e rotacional. Este nistagmo apresenta um período de latência (período desde o fim da manobra até ao início da sua manifestação) de aproximadamente 2-10 segundos. No que diz respeito à direção do nistagmo, verifica-se que a componente vertical apresenta uma fase rápida para cima, enquanto que a fase rápida do componente rotacional é direcionada de modo a que o polo superior dos olhos bata em direção à orelha inferior afetada [4]. O componente vertical pode ser acentuado quando o doente olha para a orelha mais alta, enquanto que o componente rotacional é acentuado quando o doente olha para a orelha mais baixa. A intensidade do nistagmo apresenta um paroxismo, ou seja, existe um aumento da intensidade após o seu início, seguindo-se uma diminuição até ao fim do nistagmo, que dura aproximadamente 10-40 segundos.

Quando o doente regressa à posição sentada, volta a existir um movimento da otocónia, com um nistagmo menos intenso que o anterior, mas no sentido oposto. Ou seja, a componente vertical vai apresentar a sua fase rápida para baixo, e a rotacional direcionada de modo que o pólo superior dos olhos se afaste do ouvido afetado. Esta mudança direcional do nistagmo posicional é característico da VPPB com envolvimento do canal semicircular posterior por canalitíase [4].

Quando a causa da VPPB com envolvimento do canal semicircular posterior é por cupulolitíase, o nistagmo apresenta algumas características diferentes. Existe uma manutenção do componente vertical e rotacional do nistagmo, porém não existe o paroxismo verificado anteriormente. Ou seja, existe um aumento gradual da intensidade do nistagmo, persistindo enquanto a posição provocadora for mantida. Após 1 minuto da manobra, pode existir uma diminuição progressiva da intensidade do nistagmo [4].

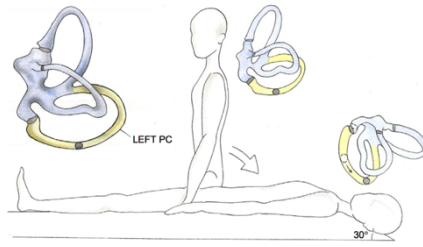


Figura 5 – Manobra de Dix-Hallpike

Adaptado de : Benign paroxysmal positional vertigo and its variants [4]

4.5.2 VPPB- Canal semicircular anterior

O canal semicircular anterior de um lado está no mesmo plano que o canal semicircular posterior do lado contralateral. Desta forma para testar a existência de canalitíase do canal semicircular anterior esquerdo na VPPB, por exemplo, realiza-se a manobra de Dix-Hallpike para o lado direito, e vice-versa. Ao realizar esta manobra verifica-se a manifestação do nistagmo posicional, com um componente vertical predominante comparativamente ao rotacional, com o polo superior dos olhos a bater na direção do ouvido afetado. Quando o doente regressa à posição sentada, verifica-se uma diminuição da intensidade do nistagmo, apresentando este uma direção oposta à verificada na posição supina, com o componente rotacional direcionado de modo que o pólo superior dos olhos se afaste do ouvido afetado. No que diz respeito à latência e duração do nistagmo, estes são semelhantes aos verificados na VPPB por envolvimento do canal semicircular posterior [4].

A cupulolitíase do canal semicircular anterior não foi documentada, porém se existir, as características do nistagmo evocado serão as mesmas da canalitíase, mas mais persistentes e menos intensas [4].

4.5.3 VPPB- Canal semicircular lateral

Quando existe suspeita de canalitíase, ou cupulolitíase com envolvimento do canal semicircular lateral deve-se inicialmente procurar a presença de nistagmo pseudoespontâneo na posição sentada. De seguida, o doente deve ser colocado rapidamente em posição supina, com o nariz para cima e a cabeça fletida cerca de 30° de modo a posicionar o canal semicircular lateral no plano vertical. Nesta posição verifica-

se se o doente apresenta ou não nistagmo. De seguida realiza-se a manobra de *McClure-Pagnini*, rodando a cabeça do doente 90° para um dos lados. Após esta manobra realiza-se uma nova rotação da cabeça, mas desta de 180° para o lado contralateral, observando as mudanças de direção e intensidade do nistagmo.

Dependendo da localização da otocónia no canal semicircular lateral, a VPPB pode ser dividida em duas variantes. Uma mais comum onde existe um nistagmo geotrópico, e outra menos comum com um nistagmo apogeotrópico.

Variante geotrópica:

A característica mais importante da VPPB com envolvimento do canal semicircular lateral é a evidência de um nistagmo posicional horizontal com mudança de direção aquando da realização do teste de rotação da cabeça em posição supina. A rotação da cabeça para o lado afetado, provoca o aparecimento de um nistagmo horizontal que bate em direção à orelha inferior. Este tipo de nistagmo é considerado geotrópico uma vez que bate em direção ao solo. Quando se realiza a rotação de 180° para o outro lado (saudável), verifica-se a presença de um nistagmo semelhante ao anterior, mas com menor intensidade.

Para além disso, este tipo de nistagmo é transitório, e é mais intenso e duradouro do que o nistagmo observado quando existe um envolvimento do canal semicircular posterior, apresentando, contudo, uma latência inferior.

Variante apogeotrópica:

Esta variante de envolvimento do canal semicircular lateral é menos frequente que a geotrópica. É caracterizada por um nistagmo posicional que bate em sentido contrário ao solo quando é realizado o teste de rotação em posição supina. Ou seja, a fase rápida do nistagmo é realizada no sentido da orelha superior. Nesta variante, o nistagmo é menos intenso do lado do ouvido afetado. Por vezes, aquando da realização das manobras de diagnóstico, pode existir a conversão de um nistagmo apogeotrópico para um geotrópico. Quando esta alteração ocorre, a probabilidade de que a otocónia se esteja a mover livremente na endolinfa do canal semicircular lateral é maior.

4.6 Tratamento

O tratamento desta patologia é baseado nas manobras de reposicionamento dos cristais, que permitem a sua remoção dos canais semicirculares. Quando efetivas, estas manobras também servem para confirmar o diagnóstico e a fisiopatologia da doença [4]. Contudo existe uma taxa de recorrência elevada, até 50%, sendo necessária novamente a realização das manobras para que exista um alívio sintomático [7]. Apesar do desaparecimento da vertigem, os doentes podem continuar com uma sensação de desequilíbrio prolongado que está associada a uma disfunção do utrículo.

Apesar de o tratamento dos ataques agudos serem realizados através destas manobras, não existem terapêuticas específicas para prevenir a recorrência da VPPB [14]. De facto, apesar do sucesso das manobras de reposição dos cristais, a doença recorre passado algum tempo, afetando normalmente o mesmo canal semicircular [15]. Por outro lado, com o aumento do número de recorrências, existe um aumento da resistência labiríntica ao tratamento, requerendo a realização de um maior número de manobras [16].

Esta recorrência ocorre maioritariamente nos primeiros 12 meses após as manobras de reposição dos cristais, sendo atualmente aceite que a taxa de recorrência da VPPB após tratamento bem sucedido é de 40-50% em 5 anos [17]. Apesar de a VPPB ser mais frequente no sexo feminino, a recorrência dos sintomas é independente do sexo do doente, ocorrendo igualmente nos homens e nas mulheres [16]. Para além disso a taxa de recorrência é igual perante um envolvimento do ouvido esquerdo ou direito. Apesar de o ouvido direito ser o mais afetado não implica que a recorrência seja superior comparativamente à VPPB que afeta o ouvido esquerdo. Contudo, a maioria das recorrências tem preferência pelo lado direito, mesmo que a causa da sintomatologia inicial tenha sido provocada pelo envolvimento do ouvido interno esquerdo [16]. Já no que diz respeito à idade os resultados são contraditórios, existindo estudos que referem que a recorrência é maior nos indivíduos mais velhos, outros referem que esta é superior nos indivíduos mais novos, enquanto outros referem que a idade não tem influência na recorrência [16].

4.6.1 VPPB - Canal Semicircular Posterior

O tratamento da VPPB com envolvimento do canal semicircular posterior é realizado através das manobras de Epley e Semont, sendo a sua eficácia quase de 100% após a realização de duas manipulações [15]. Contudo, mesmo perante o sucesso da terapêutica da VPPB, existem alguns doentes que mantêm queixas de um desequilíbrio ligeiro [16].

Manobra de Epley- Esta manobra consiste numa série de 5 movimentos, colocando a cabeça em diferentes posições. O médico coloca-se atrás do doente que está em posição sentada. Realiza-se a rotação da cabeça em 45° para o lado afetado e coloca-se o doente em posição supina. De seguida realiza-se a rotação da cabeça em 90° para o lado saudável. Após esta manobra, realiza-se a rotação conjunta da cabeça e do corpo para o mesmo lado (saudável), ficando a cabeça com o olhar dirigido para o chão, sendo que esta posição forma um ângulo de 135° com a posição supina inicial. De seguida o doente é colocado na posição sentada, mas com a cabeça ainda virada para o lado saudável. Finalmente a cabeça é colocada em posição anatômica, virada para a frente, com uma flexão de 20° do queixo. Este ciclo provoca o aparecimento de um nistagmo que reflete a direção na qual a otocónia se move. Cada uma das cinco posições é mantida até que este nistagmo desapareça. Para que exista uma recuperação da sintomatologia, é necessário repetir a sequência de posições até que nenhum nistagmo seja observado.

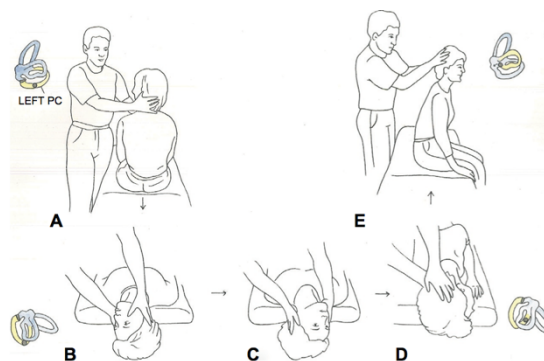


Figura 6 – Manobra de Epley

Adaptado de: Benign paroxysmal positional vertigo and its variants [4]

Manobra de Semont- Após o diagnóstico do ouvido afetado através da manobra de Dix-Hallpike, o médico coloca-se em frente do doente, que se encontra sentado, e realiza a rotação em 45° da cabeça para o lado contrário ao ouvido afetado, e de seguida coloca o doente em decúbito lateral do lado do ouvido afetado. Esta manobra leva ao aparecimento do nistagmo vertical e rotacional característico. O doente é mantido nesta posição durante 2 minutos, e de seguida realiza-se uma rotação de 180° para o lado oposto, mantendo a cabeça na mesma posição relativamente aos ombros. A resposta esperada com esta manobra é um episódio de vertigem e nistagmo paroxístico com a mesma direção de rotação que o provocado pela manobra de Dix-Hallpike. Esta evidência é um sinal de bom prognóstico, já que se esta não se verificar poderá ser um sinal de que a manobra não foi realizada corretamente. O doente é mantido nesta posição aproximadamente durante um minuto, colocando-se de seguida o doente novamente na posição sentada. Nesta posição final já não deverá ser observado nistagmo ou vertigem.

4.6.2 VPPB - Canal Semicircular Anterior

Como o envolvimento do canal semicircular anterior é coplanar com o canal semicircular posterior contralateral, sugere-se que a realização de uma manobra de Epley inversa, começando pelo lado saudável, possa ter alguma eficácia [4]. Porém, a manobra de Epley também evidenciou bons resultados, com melhoria da sintomatologia clínica associada à VPPB [4].

4.6.3 VPPB - Canal Semicircular Lateral

As manobras utilizadas na resolução dos sintomas da VPPB associada ao canal semicircular lateral são a manobra de Gufoni e a manobra de Posição Prolongada Forçada.

Manobra de Gufoni – É utilizada para a variante geotrópica. O doente partindo da posição sentada e com a cabeça direita é colocado em decúbito lateral para o lado saudável, realizando-se de seguida a rotação da cabeça em 45° para o mesmo lado. Após 2 minutos nesta posição, o doente é colocado novamente na posição sentada [4].

Manobra de Gufoni Modificada – É utilizada para a variante apogeotrópica. O doente partindo da posição sentada e com a cabeça direita é colocado em decúbito lateral para o lado afetado, realizando-se de seguida a rotação da cabeça em 45° para o lado oposto, ou seja, com o mento a apontar para cima. Após 2 minutos nesta posição, o doente é colocado novamente na posição sentada [4].

Posição prolongada forçada- Após identificado o lado patológico, o doente é instruído a deitar-se em decúbito dorsal, rodando de seguida para o lado saudável, ficando em decúbito lateral o maior tempo possível. Esta manobra pode ser realizada pelo próprio doente durante a noite. Quando realizada corretamente, esta manobra tem uma eficácia de 75%-90% [4].

5. Vitamina D

5.1 Fontes de Vitamina D

Existem duas formas de vitamina D (D2-ergocalciferol e D3-colecalciferol), sendo que a vitamina D3 tem um tempo de semivida superior, mantendo-se mais tempo em circulação [18].

A vitamina D2 (ergocalciferol) é obtida na alimentação através da ingestão de vegetais, como os cogumelos, [18], [19]. Esta forma de vitamina D é incorporada nos quilomicrons que são posteriormente absorvidos pelo sistema linfático e lançados para a circulação venosa. A vitamina D3 (colecalciferol) também pode ser obtida através da ingestão de alimentos como os peixes ricos em lípidos como o salmão, sardinha e bacalhau [18], [19], bem como no leite, manteiga, ovos, cereais [19], [20]. Em alguns países, como nos EUA e norte da europa, existem alimentos (lacticínios e pão) que já apresentam integrado na sua produção suplementos desta vitamina [21]. Para além da obtenção por via alimentar, a vitamina D3 é produzida na pele através da exposição solar aos raios UVB (290-315 nm) [18], [20], [22] a partir de 7-dihidrocolesterol [22], [23], sendo esta a maior fonte de vitamina D 80-90% [20]. No verão, uma exposição solar de pelo menos 15 minutos nas áreas do corpo não cobertas pela roupa, é suficiente para a produção dos níveis necessário de vitamina D [24]. Uma exposição do corpo inteiro de 15-20 minutos é capaz de produzir até 250 ug de vitamina D [20]. Assim,

conclui-se que a principal causa de déficit desta vitamina se deve a uma diminuição da exposição solar [25]–[27].

5.2 Metabolismo da Vitamina D

Tanto a vitamina D ingerida, como a que é produzida pela pele, através de uma exposição prévia à radiação solar, necessitam de ser hidroxiladas no fígado pela D-25-hidroxilase, sendo convertida a calcifediol - 25(OH)D [18]. Este novo composto ainda é metabolicamente inativo e necessita de ser transportado para o rim, sendo aí convertido em 1,25(OH)₂D (calcitriol-forma ativa de vitamina D) pela alfa-1-hidroxilase [28]. Esta enzima não está apenas presente a nível dos túbulos proximais do rim, mas também noutros órgãos como a próstata, paratiroide, células endoteliais, ilhéus pancreáticos [22]. A formação de calcitriol pelo rim é regulada pelos níveis séricos de PTH, cálcio e fósforo [28]. Os metabolitos da vitamina D, 25(OH)D e 1,25(OH)₂D, são transportados na corrente sanguínea ligados à albumina (15%) e à DBP (85%). Esta última liga-se ao calcifediol com uma afinidade 30 vezes superior ao calcitriol [29].

A forma de vitamina D ativada (calcitriol) vai atuar ao nível dos seus recetores presentes no intestino promovendo a absorção de cálcio (Ca²⁺), para além de fosfato [24]. Por outro lado, o calcitriol vai promover o recrutamento e mobilização de Ca²⁺ do tecido ósseo ao estimular os osteoblastos a produzir RANKL. Consequentemente existe uma ativação da osteoclastogénese e ativação dos osteoclastos, permitindo um aumento da reabsorção óssea [24]. Para além dos dois mecanismos referidos anteriormente, o calcitriol vai promover uma reabsorção de Ca²⁺ a nível renal [28]. Uma vez que 7-10 gramas de cálcio são filtrados por dia, este mecanismo representa um papel importante na manutenção dos níveis séricos de cálcio nos valores de referência [23], [30]. Para além disso o 1,25(OH)₂D vai induzir a formação de CYP24 que cataboliza tanto o 25(OH)D, como o 1,25(OH)₂D em ácido calcitróico, impedindo que a concentração sérica de vitamina D seja superior ao normal [28]. Para além disso, o excesso de vitamina D é armazenado no tecido adiposo e visceral [29]. Assim conclui-se que um déficit desta vitamina vai provocar alterações no metabolismo ósseo, do cálcio e do fósforo.

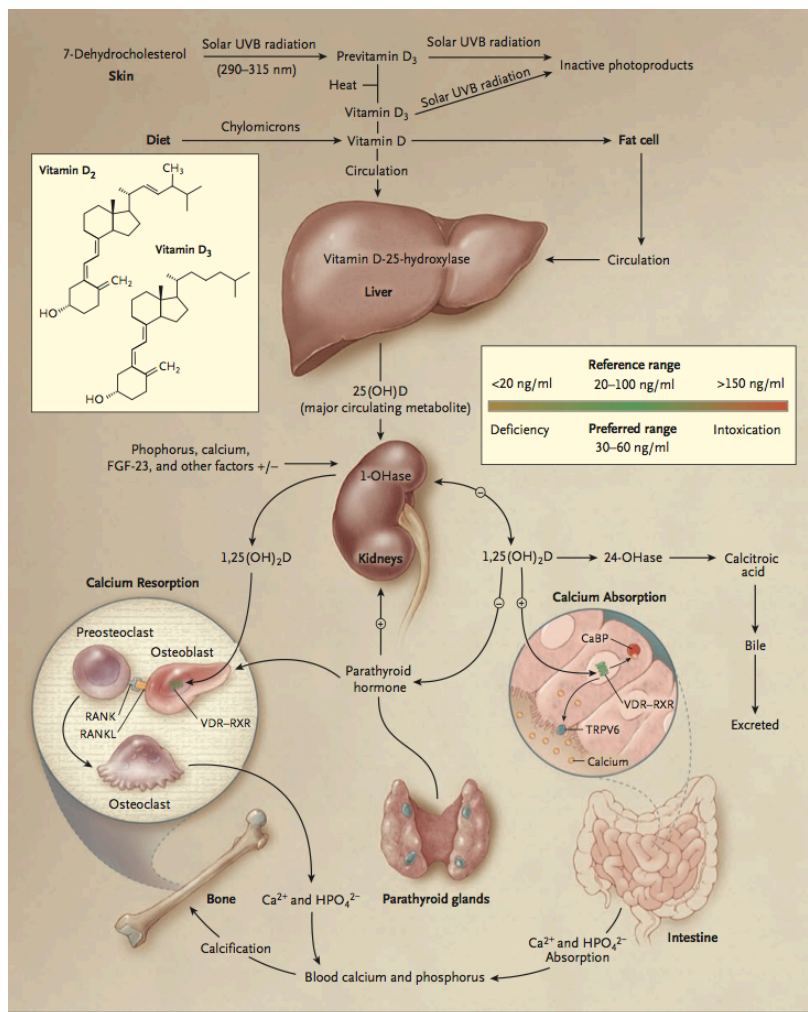


Figura 7 – Metabolismo da Vitamina D

Adaptado de: Vitamin D Deficiency [28]

5.3 Valores de Referência da Vitamina D

Apesar de não existir um consenso quanto ao valor normal de vitamina D, considera-se que este deve ser o necessário para manter uma absorção otimizada de Ca²⁺ e níveis de PTH reduzidos [21]. Contudo, no que diz respeito aos défices desta vitamina já existem limites bem definidos. Estamos perante um défice de vitamina D quando o valor sérico de 25(OH)D é inferior a 20 ng/ml, e insuficiência quando o seu valor se situa entre 21-29 ng/ml [18]. A principal causa destes valores deve-se a uma inadequada exposição solar, já que é através da produção de vitamina D pela pele que se obtém a maior percentagem desta vitamina no organismo [25]–[27]. Contudo, um aumento da exposição solar não provoca intoxicação de vitamina D, que ocorre para valores de 25(OH)D > 150 ng/mL [28].

Recomenda-se assim uma monitorização dos níveis de vitamina D, usando o valor de 25(OH)D sérico, nos doentes com risco deste défice vitamínico e não nos restantes [18]. Este valor reflete quer a vitamina D ingerida, quer a produzida ao nível da pele [20]. Usa-se o valor de 25(OH)D e não o de 1,25(OH)₂D uma vez que este apresenta um tempo de semi-vida superior (2-3 semanas, comparativamente a 4 horas) [23], [28]. Por outro lado, a concentração de calcitriol é 1000 vezes inferior à de calcifediol, e o seu nível sérico está diretamente relacionado com a concentração de cálcio, fósforo e hormona PTH [18]. Assim, os valores de 1,25(OH)₂D podem mesmo estar normais na presença de um défice de vitamina D, já que o hiperparatiroidismo secundário compensatório permite corrigir o seu valor [18]. O 1,25(OH)₂D é útil na monitorização de patologias que alteram o metabolismo do 25(OH)D e fosfato [18], [28]. Apesar da elevada prevalência de défice de vitamina D, o doseamento do 25(OH)D é caro e não está recomendada a sua pesquisa em análises de rotina [19]. Porém este doseamento beneficia os doentes que apresentam fatores de risco para esta deficiência, bem como os doentes que apresentam evidências laboratoriais ou radiográficas normalmente associadas ao défice desta vitamina. Dentro deste grupo de doentes incluem-se os que apresentam síndromes de mal absorção intestinal, doentes malnutridos, insuficiência renal crónica tipo III, síndrome nefrótica, e os doentes que realizam terapêutica com anti-epiléticos [19]. No que diz respeito aos exames complementares de diagnóstico, o aumento da fosfatase alcalina, aumento da PTH, diminuição do cálcio e fósforo, e diminuição da densidade mineral óssea são achados compatíveis com o défice de vitamina D [19].

5.4 Sazonalidade da produção de Vitamina D

O défice de vitamina D é considerado endémico em muitas áreas do mundo, sendo que 50% da população mundial apresenta um défice desta vitamina [31]. Existem vários fatores que estão relacionados com a diminuição da produção de colecalciferol pela pele. Os indivíduos melanodérmicos necessitam de um tempo superior, 6 vezes mais de exposição solar para produzir a mesma quantidade de colecalciferol que os leucodérmicos, uma vez que os indivíduos melanodérmicos apresentam uma maior quantidade de melanina que absorve a radiação e impede a formação de vitamina D [18], [20], [28]. Para além disso, existe uma diminuição da produção desta forma de

vitamina D nos indivíduos mais idosos mesmo com uma exposição regular à radiação solar (menos 75% que os adultos jovens) [19], com a aplicação de protetores solares, bem como com a alteração do ângulo de incidência da radiação UVB na pele [18]. Este ângulo sofre variações e é influenciado pela hora do dia, pela estação do ano, bem como a variação geográfica relacionada com a latitude e altitude [18]–[20]. No que concerne à latitude, a produção de vitamina D pela pele é mais eficiente nas regiões que se encontram entre os 40°N e 40°S de latitude, enquanto que nas que se situam fora deste intervalo a produção de vitamina D não é tão efetiva, promovendo um aumento do risco do défice desta vitamina [22]. De facto, para latitudes superiores a 40°N, apenas existe uma produção efetiva de vitamina D através da radiação solar a partir do mês de Abril, atingindo o seu máximo em setembro [7].

Assim, uma pessoa que numa dada região ou estação do ano tem níveis normais de vitamina D em circulação, pode passar a ter défices da mesma caso mude de região ou com a variação das estações do ano, existindo uma sazonalidade no que diz respeito aos níveis séricos de vitamina D (maior quantidade em períodos de maior exposição solar, diminuindo com uma menor quantidade de radiação). Porém, mesmo as pessoas que vivem em regiões com uma exposição regular à radiação solar podem ter défice de produção de vitamina D devido ao local de trabalho, hábitos culturais, ou roupa que usam [19].

5.5 Vitamina D em Portugal

No que diz respeito a Portugal, o facto de se situar a uma latitude de 37°-42°N, faz com que a síntese cutânea de vitamina D no Inverno seja muito baixa [32]. Contudo, existem poucos estudos epidemiológicos relativos ao valor de 25(OH)D na população portuguesa, especialmente nos idosos, desconhecendo-se assim a prevalência exata do défice desta vitamina [21]. Um estudo realizado revelou que 2/3 dos adultos portugueses apresentaram um défice de 25(OH)D, sendo a média destes níveis de 15,6 ng/ml [32]. Este estudo também verificou que o risco de deficiência de vitamina D é menor na região metropolitana de Lisboa. Uma explicação possível para esta evidência é o facto de os salários nesta região serem superiores e permitirem à população ter uma melhor prática alimentar. Para além disso, a deficiência de vitamina D é menor na

Madeira, comparativamente ao resto do país, uma vez que se situa a uma latitude de 32°N e o tempo de exposição à radiação solar nesta região é superior, existindo um aumento da produção da vitamina D [32].

Apesar dos níveis baixos de vitamina D na população portuguesa, estes aumentam na primavera e verão, sendo este facto explicado pelo aumento da exposição à radiação UVB que se verifica nestes meses.

Foi realizado outro estudo realizado no Porto (latitude de 41°N e altitude de 104 m), que estudou os valores desta vitamina na população saudável aí residente e sem suplementação. O que se constatou foi que o valor médio de 25(OH)D medido na população de estudo foi de 22,04 +/- 9,2 ng/mL, e uma mediana de 20 ng/mL, não existindo diferenças significativas entre géneros, nem idade [21]. Por outro lado, os valores de IMC apresentaram uma relação inversa com a concentração de 25(OH)D, uma vez que os indivíduos obesos apresentaram valores mais baixos de vitamina D. Para além disso, os valores no período do inverno foram inferiores comparativamente aos do verão, com 74,2% e 22,8% respetivamente, a apresentarem valores inferiores a 20 ng/mL (défice vitamínico). Assim conclui-se que no norte de Portugal existe também uma variação sazonal da concentração de 25(OH)D, já verificada em estudos noutros países. No que diz respeito à relação inversa entre a concentração de 25(OH)D e o IMC, uma explicação provável é que exista uma diminuição da biodisponibilidade devido à sua retenção no tecido adiposo [33].

Conclui-se assim que mesmo nos países onde existe uma elevada exposição solar a deficiência de vitamina D também se faz sentir na sua população.

5.6 Vitamina D e a Obesidade

Para além de se verificar esta relação entre os níveis séricos de vitamina D e a exposição à radiação solar UVB, a concentração sérica desta vitamina também está dependente da quantidade de massa gorda que o doente apresenta. Verifica-se que quanto maior o IMC, maior é o défice de vitamina D. Assim, a obesidade (IMC>30) promove uma diminuição dos níveis séricos desta vitamina, quer por mecanismos diretos, quer por mecanismos indiretos, como por exemplo através uma diminuição da

realização de atividades ao ar livre, com consequente diminuição de exposição à radiação solar [34]. Contudo, estudos revelam que a diferença de exposição solar entre indivíduos obesos e não obesos, não é suficiente para explicar a diferença de concentração de vitamina D [33]. A vitamina D sendo uma vitamina lipossolúvel é sequestrada e armazenada no tecido adiposo, diminuindo a sua biodisponibilidade sérica [34], [35]. Através de uma avaliação imagiológica por tomografia computadorizada, é possível avaliar o volume de tecido adiposo, caracterizando-o em visceral e subcutâneo [34]. Tanto o aumento do tecido adiposo subcutâneo, como do visceral estão relacionados com uma diminuição dos níveis séricos de vitamina D, contudo esta associação é mais forte na segunda situação, mesmo em indivíduos com um índice de massa corporal baixo [34].

Contudo, existem estudos que referem que um déficit de vitamina D pode estar associado a um aumento da lipogénese. Deficiências moderadas a graves desta vitamina, ao promoverem um aumento da PTH, aumentam consequentemente o influxo de cálcio para os adipócitos e a lipogénese [36], [37]. Para além disso, verifica-se que a $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ modula a lipogénese através da inibição de componentes envolvidos na formação dos adipócitos [36], [38]. Deste modo, perante um déficit de vitamina D pode existir uma diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos.

Tendo em conta as evidências apresentadas, não se pode concluir se é a obesidade que provoca uma diminuição dos níveis séricos de vitamina D, ou se são estes défices que promovem um aumento da lipogénese, ou se ambos podem coexistir e agravar-se mutuamente. Desta forma são necessários mais estudos que avaliem a relação entre a obesidade e o déficit desta vitamina.

6. Metabolismo do Cálcio

O equilíbrio no metabolismo do cálcio é conseguido à custa de uma interação dinâmica entre uma absorção intestinal, óssea e renal deste ião, regulada pela presença de calcitriol, metabolito ativo da vitamina D, e PTH. A manutenção dos níveis séricos de cálcio resulta quer da sua absorção a nível intestinal, quer da sua obtenção através da alimentação, bem como através da sua reabsorção a nível renal e ósseo [19]. Quando a quantidade de cálcio introduzida pela dieta é inferior 200 mg por dia, a quantidade

efetiva de cálcio que fica em circulação é praticamente nula, já que a mesma quantidade é secretada diariamente no lúmen intestinal e eliminada nas fezes [30]. Por outro lado, o principal mecanismo de excreção do cálcio é regulado pelo rim. Existe uma filtração diária de cálcio de 7-10 g/dia, sendo que desta quantidade filtrada são reabsorvidos 9,85 g/dia, acabando por ser excretados 1%-3% do cálcio inicialmente filtrado [30].

Como referido anteriormente, a vitamina D desempenha um papel fundamental neste mecanismo. A $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, regula a síntese de calbindina, que é uma proteína que se liga ao cálcio, e que para além disso desempenha uma ação não genómica com base na interação de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ com uma proteína de membrana celular diferente da VDR (receptor de vitamina D), permitindo a abertura dos canais de cálcio [30]. Supõe-se que esses mecanismos sejam responsáveis pela absorção de pelo menos um terço do cálcio ingerido [30].

Na ausência de vitamina D, apenas 10-15% do cálcio e 60% fósforo ingeridos são absorvidos, enquanto que através da interação do $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ com o seu recetor estes valores sobem para 30-40% e 80% respetivamente [28]. Nos homens a absorção intestinal de cálcio ocorre para valores de $25(\text{OH})\text{D}$ situados no intervalo entre 30-40 ng/mL, consistente com os níveis de vitamina D necessários para suprimir a hormona PTH. Contudo, mesmo perante estes valores normais de vitamina D, uma ingestão inadequada de cálcio pode provocar o aparecimento de um hiperparatiroidismo secundário, com vista a aumentar a concentração deste ião [19]. Para valores de $25(\text{OH})\text{D} < 30$ ng/mL existe uma diminuição da absorção intestinal de Ca^{2+} , que também está associada a um aumento da produção de PTH, originando um hiperparatiroidismo secundário. Este aumento da PTH vai promover um aumento da reabsorção renal de Ca^{2+} , uma excreção de fósforo, bem como um aumento da produção de $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ pelo rim. Por outro lado, ao ativar os osteoblastos estimula a produção de osteoclastos que vão promover a mobilização de cálcio do tecido ósseo. Desta forma, os níveis séricos de vitamina D estão diretamente relacionados com o turnover a nível ósseo [31]. Para além destes mecanismos, absorção de cálcio da dieta está dependente da acidez gástrica, pelo que doentes com acloridria têm uma diminuição da absorção deste ião [19].

Desta forma conclui-se que perante uma diminuição do cálcio sérico, existe um aumento da produção de PTH com vista a aumentar a produção de vitamina D, e

consequentemente aumentar os níveis de absorção intestinal de cálcio, bem como aumentar a reabsorção renal e óssea de cálcio. Analiticamente, um doente com hipocalcémia irá apresentar valores aumentados de PTH e calcitriol, e valores baixos de cálcio e fósforo.

7. Relação entre a VPPB e os níveis de Vitamina D

7.1 Papel do cálcio na formação da otocónia

Para se perceber a relação entre a vitamina D e a VPPB é necessário compreender os mecanismos que estão na base da formação e renovação constante da otocónia, e que permitem que não ocorra uma degeneração da mesma e posterior migração para os canais semicirculares. A otocónia é formada por um núcleo central orgânico, e por uma zona mais periférica inorgânica. O núcleo é constituído por glicoproteínas, como a otoconina-90, e baixos níveis de cálcio, enquanto que a periferia inorgânica é formada por níveis elevados de carbonato de cálcio [10], [17], [39]. A manutenção da otocónia é conseguida através de uma renovação contínua ao longo da vida [14]. Para esta renovação a captação de cálcio reveste-se de uma grande importância, apresentando uma taxa de incorporação de 0,1% ao dia, com uma semivida de 11 dias [40]. O cálcio é obtido através da sua absorção da endolinfa, por proteínas de ligação presentes no epitélio do ouvido interno, e que são reguladas pela ação da vitamina D [8], [9], [11]. Desta forma, um défice desta vitamina ao provocar uma alteração do metabolismo do cálcio ao nível do ouvido interno, vai promover uma formação anormal da otocónia, provocando um descolamento da sua matriz e consequentemente uma disfunção otolítica [8].

Para além disso, os cristais de carbonato de cálcio da otocónia são parcialmente incorporados numa matriz membranosa e são fixados pelos cílios das células adjacentes, estando também envolvidos por um líquido, a endolinfa, que é formado por baixos níveis de cálcio [17]. As concentrações de carbonato e de cálcio na endolinfa desempenham um papel importante no processo de mineralização da matriz proteica da otocónia [9]. A otocónia é altamente sensível a alterações na composição química da endolinfa, sendo que mudanças subtis da concentração de Ca^{2+} na endolinfa podem resultar na degeneração e deslocamento da otocónia [31]. De facto, quer níveis

elevados, quer níveis baixos de Ca^{2+} na endolinfa provocam uma formação anormal da otocónia [41]. O processo de mineralização está dependente do sistema de transporte epitelial de canais de Ca^{2+} , como o TRPV5 e TRPV6, das proteínas de ligação ao cálcio, como a Calbindina-D28K e Calbindina-D9K, da bomba de $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$, bem como da bomba de Ca^{2+} , expressas no ouvido interno, que contribuem para a manutenção de níveis de cálcio em concentrações suficientes que permitam uma correta mineralização [9], [31].

7.2 VPPB e défice de Vitamina D

Verifica-se uma variação sazonal nos níveis séricos de vitamina D, bem como das manifestações clínicas associadas à VPPB [7]. É no outono e no inverno, período do ano onde a intensidade de radiação solar é inferior, que existe uma menor concentração sérica de vitamina D [7], bem como um aumento do número de doentes com queixas de vertigem posicional paroxística benigna [11]. Para além disso, existem artigos que apontam para o facto de que nos períodos em que esta sintomatologia é mais intensa, o valor de vitamina D sérica está mais reduzida [7], [11]. De facto, verifica-se que as queixas de vertigem são superiores entre o mês de março e maio, altura do ano em que os níveis de vitamina D são mais baixos [7]. Porém, o facto de um doente apresentar valores normais-baixos no início do verão, não significa que o défice de vitamina D não seja o fator etiológico da VPPB [12].

Outro argumento a favor de que um défice de vitamina D está associado a um aumento da incidência de VPPB, é o facto de a otolina-1, glicoproteína marcadora da degeneração da otocónia e cujo mRNA apenas se manifesta no ouvido interno, apresentar uma correlação negativa com os níveis de vitamina D [12], [14]. Ou seja, para valores baixos de vitamina D, verifica-se um aumento do marcador de degeneração da otocónia. Para além disso, existe um ligeiro aumento deste marcador com a idade, que vai ao encontro da evidência do aumento da VPPB com a idade [12].

O défice de vitamina D constitui um fator de risco para o aparecimento e recorrência da VPPB, independente da idade, do sexo, seguimento em consulta, ou tipo de VPPB [42]. Por outro lado, os doentes que apresentam recorrências frequentes, apresentam

níveis mais baixos de vitamina D, comparativamente aos doentes que se apresentam no primeiro episódio [17].

A vitamina D é responsável por regular positivamente a expressão das Calbindina-D28K e Calbindina-D9K, bem como da TRPV5. Assim, quando existe um défice, para além de existir uma diminuição da absorção de cálcio a nível do intestino delgado, existe também uma diminuição da absorção de cálcio da endolinfa provocando a degeneração e fragmentação da otocónia [31].

Quando existe uma correção dos valores de vitamina D para os seus níveis normais (>30 ng/ml), existe uma melhoria da sintomatologia associada à VPPB, bem como uma diminuição da sua recorrência [7], [11]. Uma vez que a maior fonte de vitamina D é obtida através da exposição à radiação solar, é normal que em períodos do ano em que esta radiação seja inferior, como nos outono e inverno, os níveis de vitamina D sejam inferiores, e conseqüentemente exista um aumento da sintomatologia associada à VPPB [11]. Desta forma, conclui-se que esta vitamina desempenha um papel importante na fisiopatologia da VPPB, já que uma diminuição da sua concentração aumenta o risco de aparecimento e recorrência desta patologia [8], [11].

Como referido anteriormente, existem duas teorias que explicam a VPPB, a cupulolitíase e a canalitíase. Os níveis de vitamina D também estão relacionados com as mesmas. De facto verificou-se que os doentes com VPPB causada por canalitíase apresentam níveis séricos de vitamina D inferiores aos doentes que apresentam VPPB causada por cupulolitíase, existindo um défice (<20 ng/ml) na canalitíase e insuficiência (21-29 ng/ml) na cupulolitíase [15]. Contudo, um estudo considera que estes resultados se devem à existência de uma amostra pequena, concluindo que não existem diferenças nos valores de vitamina D para os diferentes subtipos de VPPB [31].

7.3 Controvérsia do papel da Vitamina D na VPPB

Apesar de a maioria dos estudos evidenciar que o défice de vitamina D está associado a uma maior incidência de VPPB, não existe um consenso quanto a esta evidência. De facto, alguns estudos revelam que níveis baixos de vitamina D não constituem um fator de risco para VPPB [10], [43]. Verificaram que apesar de existir

uma grande quantidade de doentes que apresentavam simultaneamente défice de vitamina D e VPPB, este défice era superior no grupo de controlo comparativamente ao grupo de estudo que tinha VPPB [10]. É sugerido que esta diferença de resultados se deve ao facto de existirem diferentes critérios de seleção para a formação do grupo de controlo e estes não serem representativos da população, bem como diferenças étnicas, ou diferenças de latitude com diferenças de exposição à radiação solar [10]. Este artigo argumenta que o seu grupo de controlo é mais representativo da população em comparação com os restantes, concluindo que uma vez que a VPPB e o défice de vitamina D são patologias tão frequentes, o facto de coexistirem é uma coincidência [10]. Ademais, outro estudo revelou que não existiam diferenças nos valores séricos de vitamina D entre os doentes que apresentavam recorrência dos sintomas de VPPB, comparativamente aos que não apresentavam recorrência [15], [43].

Para além disso, um estudo questionou o real défice de vitamina D na população em geral, sugerindo que os valores de referência do IOM estavam a ser mal aplicados, existindo assim um sobre-diagnóstico do défice de vitamina D [44]. De facto, a bibliografia refere que o défice de vitamina D se inicia para valores de 25(OH)D inferiores a 20 ng/ml. Porém o IOM (Institute Of Medicine) refere que a necessidade de vitamina D na população em geral segue uma curva de distribuição normal, onde a mediana das necessidades de vitamina D na população em geral é de 16 ng/mL, enquanto que os 20 ng/mL corresponde à necessidade das pessoas que se encontram no extremo mais alto da curva de distribuição normal [44]. Desta forma, 50% da população necessita de mais de 16 ng/mL, enquanto que a outra metade necessita de menos. De facto, e tendo em conta a curva de distribuição normal, 97,5% da população apresenta uma necessidade de vitamina D inferior a 20 ng/mL [44]. Ao se considerar este valor como valor de referência para definir o défice de vitamina D, estamos a sobre-diagnosticar o défice desta vitamina, verificando-se assim que nos estudos que associaram o défice de vitamina D à VPPB, existiam no grupo de estudo doentes com vertigem e diagnosticados com VPPB, mas sem défice vitamínico. Esta é mais uma crítica à associação entre o défice de vitamina D e o aparecimento de VPPB.

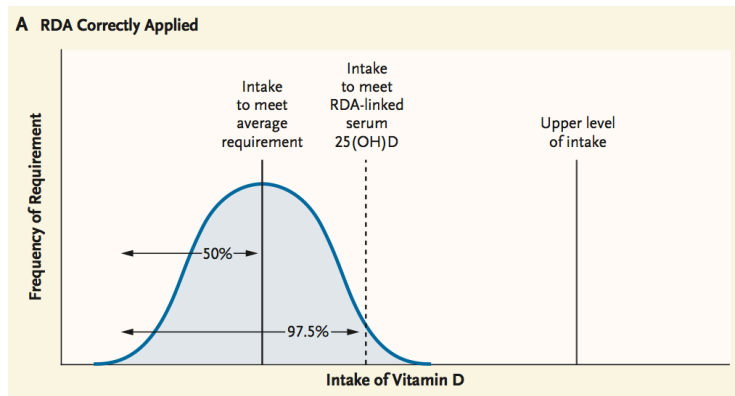


Figura 8 – Mediana das necessidades de vitamina D

Adaptado de : Vitamin D Deficiency – Is There Really a Pandemic? [44]

7.4 VPPB, Vitamina D e Osteoporose

Para além da relação entre o défice de vitamina D e a VPPB, vários estudos também evidenciaram uma relação entre a osteoporose e esta patologia [9], [15]. De facto, existe uma maior prevalência de osteoporose nos doentes com VPPB, comparativamente aos doentes que não a apresentam [39].

A osteoporose é uma patologia em que ocorre uma diminuição da massa óssea e um aumento do turnover ósseo, afetando mais frequentemente doentes de meia idade e do sexo feminino, principalmente na pós-menopausa. Isto deve-se ao facto de neste período existir uma diminuição dos níveis de estrogénio, hormona que desempenha um papel importante no metabolismo do cálcio. Este défice hormonal vai provocar um aumento do turnover ósseo, bem como uma diminuição da absorção intestinal e da reabsorção renal de cálcio [40]. Apesar de esta correlação estar bem evidente para a osteoporose, o papel do estrogénio na renovação da otocónia ainda não é totalmente compreendido. Por outro lado, o facto de se verificar que também existe um aumento da coexistência da osteoporose com a VPPB nos doentes do sexo masculino, torna a hipótese de uma influência hormonal isolada por défice de estrogénio pouco provável como fator etiológico da VPPB [40]. Para avaliar a osteoporose utiliza-se como marcador a densidade mineral óssea. Considera-se osteoporose quando os valores do T-score são iguais ou inferiores a -2,5, e osteopénia para valores $-2,5 < \text{Tscore} < -1$. Verifica-se que doentes que apresentam níveis baixo deste marcador, apresentam maior prevalência de VPPB [9], [31], [40], bem como um aumento do número de recorrências após a terapêutica com manobras de reposição [14], [31], [40], [45]. A incidência de osteoporose, ou osteopénia é significativamente superior nos doentes com VPPB

comparativamente aos grupos de controlo usados nos estudos. Para além disso, verifica-se a presença de um T-score mais baixo nos doentes com esta patologia comparativamente aos grupos de controlo [31]. Para além do T-score, o P1NP, é outro biomarcador do turnover ósseo que está alterado nos doentes com VPPB [45].

Quando se realiza terapêutica para a osteoporose, como por exemplo suplementação de cálcio ou vitamina D, existe uma diminuição da ocorrência/recorrência da sintomatologia associada à VPPB [31].

Assim, e tendo em conta que uma diminuição da densidade mineral óssea e o aumento do turnover ósseo estão associados a níveis baixos de cálcio, esta relação entre a osteoporose e a VPPB é mais um argumento a favor de que um distúrbio no metabolismo do cálcio contribui para a degeneração da otocónia, permitindo o seu descolamento e migração para os canais semicirculares.

Para além do referido, existe evidência de que existe um défice de vitamina D concomitante nos doentes osteoporóticos com VPPB, mesmo quando estes apresentam níveis séricos de cálcio normais [45].

Apesar desta correlação evidenciada entre o défice de vitamina D, a osteoporose e a VPPB, existem diferenças entre géneros, pois verifica-se que doentes do sexo masculino com VPPB apresentam um maior défice de vitamina D do que diminuição da densidade mineral óssea, enquanto que em doentes do sexo feminino com VPPB se verifica o oposto, sugerindo que consoante o género em questão, a alteração do metabolismo do cálcio que provoca a degeneração da otocónia é diferente [9]. Por outro lado, existem estudos que referem que esta diminuição dos níveis de vitamina D no sexo masculino, podem ser um preditor de osteoporose no futuro [9].

Contudo, o facto de a osteoporose estar fortemente associada à VPPB, não implica que exista uma relação causal entre estas duas patologias. Verifica-se que não existe uma correlação entre os níveis de otolina-1 com os biomarcadores do turnover ósseo, sugerindo que estas duas condições não estão diretamente ligadas [12]. Esta evidência pode dever-se ao facto de a constituição do osso e da otocónia serem diferentes, já que o colagénio tipo I e o fosfato de cálcio dominam a constituição do primeiro tecido, enquanto que o carbonato de cálcio e a otoconina-90 dominam o segundo [39]. Para além do referido, o mesmo estudo que revelou que o défice de vitamina D não está

associado a uma maior incidência de VPPB, também revelou que não existe uma relação direta entre esta patologia e a osteoporose [10]. De facto, verificou que tanto os doentes com VPPB, como os que não apresentavam a doença tinham uma prevalência semelhante de osteoporose. Assim, e segundo este estudo, uma diminuição da densidade mineral óssea não constitui um fator de risco para o desenvolvimento de VPPB, sendo apenas uma coincidência elas coexistirem, devido ao facto de ambas serem tão prevalentes na população [10].

A osteoporose sendo uma doença que apresenta uma evolução lenta, não explica a natureza aguda das manifestações da VPPB [7]. Por outro lado, não existe uma relação causal entre a osteoporose e a VPPB, existindo apenas evidência de que estas duas patologias costumam estar presentes em simultâneo [12]. Assim, apesar da inexistência de uma relação causal entre estas duas patologias, a sua forte associação deve-se a alterações dos mesmos mecanismos sistémicos, cuja alteração provoca tanto a degeneração da otocónia como osteoporose. Sugere-se que o défice de vitamina D, ao provocar um distúrbio no metabolismo do cálcio, seja o responsável por esta coexistência [12]. A vitamina D ao provocar uma alteração da absorção de cálcio ao nível do ouvido interno aumenta o RANKL, com consequente diminuição da osteoprotegerina no osso, promovendo uma reabsorção do carbonato de cálcio da otocónia, bem como um aumento da diferenciação dos osteoclasto e reabsorção do fosfato de cálcio respetivamente [12]. Esta reabsorção de cálcio vai provocar um aumento da fragilidade da otocónia, bem como uma diminuição da densidade óssea.

O facto de a vitamina D ser responsável pelo metabolismo do cálcio, ao existir um défice na sua concentração sérica existe consequentemente uma desregulação de todo este metabolismo, promovendo a coexistência destas três patologias num mesmo doente [15].

8. Seguimento dos doentes com VPPB

Sabendo-se que na base da VPPB está uma alteração do metabolismo do cálcio que provoca uma degeneração da otocónia, a correção desta alteração pode ter um papel importante na prevenção da ocorrência e recorrência desta patologia [14]. A presença de certas comorbilidades como a diabetes e a hipertensão arterial estão envolvidas num aumento da recorrência, bem como da duração dos episódios [43]. Isto deve-se ao facto de existir uma lesão vascular que provoca uma labirintite isquémica e consequentemente descolamento da otocónia [43].

8.1 Otolina-1 como marcador de VPPB

No que diz respeito ao seguimento destes doentes, a otolina-1 pode desempenhar um papel importante. A otolina-1 sendo uma proteína específica do ouvido interno e estando envolvida na formação e fixação dos cristais da otococónia, é interessante do ponto vista laboratorial na avaliação da VPPB [3]. Este biomarcador pode ser detetado no sangue pela técnica ELISA, verificando-se um aumento do mesmo nos doentes com VPPB[3]. Para que a otolina seja doseada sericamente é necessário que seja capaz de atravessar a barreira hemato-labiríntica. Esta capacidade depende do seu tamanho molecular, e é conseguida já que apresenta um tamanho de 70 kDa, valor abaixo do qual a barreira impede a passagem de proteínas (superiores a 150 kDa) [3].

Como a maioria dos doentes com VPPB é assintomática entre os episódios agudos, a avaliação clínica fora dos períodos de crise não fornece informação suficiente sobre a evolução ou não da doença. Desta forma, o uso da otolina-1 pode transformar a VPPB de um distúrbio episódico para uma doença progressiva de degeneração da otocónia com manifestações episódicas de vertigem [12]. Assim, perante determinados valores deste biomarcador, e tendo em conta que existe uma correlação negativa com os níveis de vitamina D, pode-se considerar uma terapêutica de suplementação vitamínica nestes doentes.

8.2 Vitamina D no tratamento dos doentes com VPPB

Verifica-se que uma correção dos valores de vitamina D para valores superiores a 30 ng/ml está associada a uma melhoria da vertigem associada à VPPB, existindo uma diminuição da sua recorrência [7], [11], [17], [41]. De fato verifica-se que os doentes que realizaram suplementação de vitamina D não apresentaram recorrência dos sintomas pelo menos nos 8 meses seguintes ao início da terapêutica [17]. Um estudo revelou mesmo que após 18 meses de terapêutica com suplementação de vitamina D, a recorrência foi apenas de 14% [41]. Desta forma verifica-se que a terapêutica de reposição desta vitamina é importante no tratamento da recidiva da VPPB, permitindo assim aumentar a qualidade de vida destes doentes. Para além da suplementação de vitamina D, existem outros mecanismos que podem promover este aumento vitamínico. A perda ponderal com diminuição do tecido adiposo, a fortificação de alimentos com vitamina D, bem como o aumento da exposição solar contribuem para o aumento da vitamina D [32]. Porém, no que diz respeito ao aumento da exposição solar, não existe um consenso de que uma abordagem com risco mínimo de exposição a UVB permita a síntese de vitamina D, sem aumentar o risco de neoplasia da pele [32].

É sugerido que os doentes com VPPB recorrente e com início nas épocas do ano em que existe uma menor produção cutânea de vitamina D beneficiam de uma avaliação laboratorial para determinar a concentração sérica da vitamina. Caso exista défice da mesma, aconselha-se suplementação com vitamina D [7]. Apesar de serem duas patologias muito frequentes, e poder ser uma coincidência o facto de coexistirem, é na mesma aconselhado realizar terapêutica de suplementação com vitamina D, pois como a VPPB é tão comum, mesmo que a suplementação diminua a recorrência numa pequena percentagem de casos, em números absolutos existe um grande número de doentes com melhoria [17].

O efeito benéfico da terapêutica com vitamina D na VPPB pode estar associado com os seus efeitos diretos a nível do sistema vestibular, ou com os seus efeitos indiretos na força muscular equilíbrio e sistema músculo-esquelético [8]. Desta forma, a suplementação com vitamina D contribui para uma diminuição do risco de quedas, principalmente na população mais idosa. No que concerne ao risco de quedas, esta suplementação tem efeitos benéficos mais substanciais comparativamente à suplementação com cálcio [17].

8.2.1 Suplementação com Vitamina D

Tanto a o ergocalciferol (Vitamina D2), como o colecalciferol (Vitamina D3), estão disponíveis como suplementos alimentares, sendo ambas as formas eficazes na prevenção ou tratamento de doenças, desde que o nível sanguíneo de 25(OH)D de referência seja atingido [19]. Contudo, para realizar suplementação não nos podemos esquecer que a semivida da vitamina D3 é superior à da vitamina D2, sendo este facto importante no ajuste das doses, já que se um doente for tratado com vitamina D3 precisa de uma administração menos frequente da mesma dose [19]. Ambas as formas aumentam o valor de 25(OH)D de uma forma semelhante, existindo um aumento de 1ng/mL com a ingestão de 100 UI/dia [28]. Contudo, apesar de os níveis séricos serem semelhantes após 3 dias, nos doentes tratados com vitamina D3, os níveis continuam a aumentar atingindo valores máximos após 14 dias, enquanto que nos tratados com vitamina D2, apesar do aumento inicial, após 14 dias os níveis vitamínicos são semelhantes aos que existiam antes do tratamento [19], [28], [46]. Existe uma situação em que o tratamento com vitamina D2 pode ser preferível, que é o caso dos vegetarianos [19]. Para além disso, recomenda-se que esta suplementação vitamínica seja realizada aquando da ingestão de alimentos gordos de modo a aumentar a sua absorção [19].

Para doentes sem défices vitamínicos, os níveis diários de referência segundo o IOM são de 600UI/dia nas crianças, adolescentes e adultos até aos 70 anos, e de 800UI/dia nos idosos com mais de 70 anos [47].

O objetivo terapêutico a ser atingido é uma concentração sérica de 25(OH)D superior a 30 ng/mL, valor que corresponde a uma absorção do cálcio otimizada, os valores de PTH dentro dos valores de referência. Segundo a Sociedade Europeia de Endocrinologia, adultos e idosos que apresentam défice de vitamina D, para atingirem o valor de 30 ng/mL, necessitam de um aporte de 7000-10000 UI/dia, ou 50000 UI por semana. Se o doente apresentar uma síndrome de mal absorção a dose deve se de 50000 UI duas a três vezes por semana [47]. Doses até ao valor de 10000UI/dia não estão associadas ao aparecimento de efeitos adversos [47].

Em Portugal existem vários suplementos vitamínicos contendo Vitamina D, porém a maioria está associada a outros elementos [46]

Princípio ativo	Colecalciferol	Calcifediol	Calcitriol	Alfacalcidol	Paricalcitol
Nome comercial	Vigantol®	Dedrogyl®	Rocaltrol®	Etalpa®	Zemplar®
Forma farmacêutica	Sol. Oral 10 ml	Sol. Oral 10 ml	Cápsulas	Sol. Oral 10 ml Cápsulas	Cápsulas Sol. Injetável 1 ml
Dose e composição	0,5 mg/ml (1 ml = 30 gotas = 20.000 UI vit. D3)	0,15 mg/ml (1 ml = 30 gotas)	0,25 µg	2 µg/ml (sol. Oral) 0,25 µg, 0,5 µg ou 1 µg (cápsulas)	1 µg ou 2 µg (Cápsulas) 5 µg/ml (Sol. Injetável)
Indicações	Carência de vitamina D; osteodistrofia renal; hipoparatiroidismo; raquitismo			Prevenção e tratamento do hiperparatiroidismo associado à insuficiência renal crónica	
Reações adversas	Hipervitaminose (anorexia, cansaço, cefaleias, náuseas e vômitos, diarreia, perda de peso, poliúria, sede, suores, vertigens, aumento das concentrações de cálcio e fosfatos no sangue e urina)				
Contraindicações e precauções	Hipersensibilidade às vitaminas do grupo D, hipercalcemia, hipercalcúria e calcificação metastática. Monitorizar o cálcio sérico, especialmente em doentes a tomar digitálicos ou insuficientes renais. Gravidez e aleitamento			Hipersensibilidade às vitaminas do grupo D, hipercalcemia. Monitorizar a paratormona, o cálcio e fósforo séricos. Gravidez e aleitamento	
Interações	Digitálicos, tiazidas, anticonvulsivantes e antiácidos			Digitálicos, cetoconazol, colestiramina e antiácidos	
Posologia	Ajuste individual da dose diária, dependendo da calcémia A ingestão total de cálcio não deve exceder os 800 mg/dia Dose inicial recomendada variável, dependendo da situação clínica e do grupo etário, com ajuste periódico após monitorização da calcémia			Dose muito variável, dependendo das concentrações da paratormona, do cálcio e fósforo séricos, da situação clínica e do grupo etário, com ajustes periódicos após a sua monitorização	
Notas	O tratamento é limitado a 7 dias, salvo casos excepcionais		O seu uso requer cuidados especiais, incluindo a avaliação periódica do cálcio plasmático e o controlo adequado da ingestão de cálcio	A solução injectável só deverá ser administrada após sessões de hemodiálise	A via de administração habitual do medicamento é intravenosa através do acesso vascular durante a hemodiálise

Fonte: adaptado de Prontuário Terapêutico, Infarmed, edição 2011

Figura 9 – Suplementos vitamínicos com Vitamina D em Portugal

Adaptado de: Vitamina D – importância da avaliação laboratorial [46]

9. Conclusão

Ao longo da pesquisa para a realização deste trabalho, vários estudos evidenciaram uma elevada prevalência de défice de vitamina D na população mundial, que segundo a bibliografia dos tratados médicos corresponde a uma concentração sérica de 25(OH)D < 20 ng/mL. Contudo tais conclusões baseiam-se numa interpretação e aplicação incorretas dos valores de referência do IOM para a vitamina D. Desta forma sobrediagnostica-se o défice desta vitamina, criando uma falsa pandemia, com implicações adversas nos doentes, uma vez que podemos estar a fazer uma suplementação desnecessária de vitamina D, bem como aumentar os custos na saúde.

Para além disso, associou-se a variação sazonal da produção de vitamina D com a vertigem associada à VPPB. Porém, existem contradições entre vários artigos, uma vez que uns referem que este défice está associado à VPPB, enquanto que outros defendem que a coexistência destas patologias é uma coincidência devido ao facto de ambas serem tão prevalentes na população. Apesar de toda a informação recolhida, ainda continuam a existir algumas respostas por responder no que diz respeito ao papel do défice da vitamina D como agente etiológico da VPPB. Não existem informações que refiram o tempo necessário sob níveis baixos de vitamina D para que ocorra uma degeneração da otocónia, sendo apenas sugerido que um défice crónico desta vitamina contribui para o aparecimento da VPPB. Desta forma são necessários mais estudos que permitam concluir qual o real papel da vitamina D na VPPB.

No que diz respeito à otolina-1, o facto de ser um marcador específico de degeneração da otocónia que pode ser detetado a nível sérico, e de se saber que esta degeneração está associada a uma migração para os canais semicirculares, faz com que este marcador seja interessante no seguimento dos doentes com VPPB. Assim, esta patologia passaria a poder ter um seguimento progressivo, podendo-se identificar laboratorialmente os doentes com maior risco de desenvolvimento de vertigem. Contudo, a evidência de que a otolina-1 apresenta uma variação sazonal com a vitamina D, permitindo associar este défice vitamínico à VPPB, carece de mais estudos. Desta forma, é importante a realização de mais estudos que doseiem este biomarcador de uma forma contínua ao longo de um ano, e não apenas uma medição isolada, de modo a relacionar de uma forma mais fidedigna a relação da variação sazonal dos níveis de vitamina D com a variação dos níveis de otolina-1.

No que concerne ao tratamento da VPPB, as manobras de reposição dos cristais constituem a forma mais eficaz de resolução do quadro de vertigem. Contudo, estas manobras não impedem a recorrência dos sintomas, sendo esta recorrência elevada. Para além disso, o maior número de recorrências, ao promover a resistência às manobras, faz com que os doentes afetados por esta patologia apresentem uma morbidade muito aumentada, e cada vez mais acentuada ao longo do tempo. Assim, reveste-se de elevada importância encontrar formas de prevenir a manifestação e recidiva da vertigem. Apesar de não existir um consenso quanto ao papel do défice de vitamina D na fisiopatologia da VPPB, recomenda-se a suplementação dos doentes afetados de modo a atingirem valores sérico de 25(OH)D > 30 ng/mL. Contudo, apesar de a maioria dos estudos evidenciar que a suplementação diminui o número de recorrências, são necessários mais estudos que suportem esta evidência.

10. Agradecimentos

Este trabalho é o culminar de um trajeto de 6 anos na Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. Durante este percurso, a faculdade foi a minha segunda casa, e cá passei um quarto da minha vida. Foram muitos os momentos vividos nesta faculdade, onde cresci como pessoa, como estudante, como cidadão e como futuro médico. Quero agradecer a todos os meus colegas e amigos que me acompanharam durante esta viagem de 6 anos. Sem eles teria sido impossível realizar este caminho com a eficácia e felicidade com que o realizei.

Quero agradecer também a todos os doentes hospitalizados que observei. Apesar das suas comorbilidades, dores, preocupações e sofrimento estiveram sempre disponíveis, contribuindo para o meu crescimento enquanto pessoa, e enquanto futuro médico. Sem eles nunca poderia ter aplicado na prática clínica os conhecimentos teóricos adquiridos durante o curso, sem eles nunca teria sentido a preocupação, solidariedade e espírito de sacrifício que um médico deve ter para com os seus doentes. Muitas vezes perante momentos mais difíceis, onde as preocupações dominavam o meu pensamento, era o seu sorriso que me dava força para continuar a trabalhar, para evoluir e que me lembravam o verdadeiro motivo de me ter candidatado a este curso. Foram eles que me fizeram sentir que ser médico é das profissões mais nobres que existe.

Desde tenra idade que se despertou em mim a curiosidade pelo mundo fascinante do corpo humano e da medicina. Lembro-me de ter 5 anos e vestir a minha bata branca e colocar o meu estetoscópio de plástico aos ombros, pedindo insistentemente aos meus familiares que se deitassem para que eu os pudesse observar. Agradeço assim aos meus pais, que desde cedo incutiram em mim o gosto pelo desconhecido, pelo fantástico, pela descoberta, e pela curiosidade de compreender como é que a máquina humana é tão perfeita e consegue trabalhar. Por fim, um agradecimento especial ao Professor Doutor Óscar Dias, por todo o apoio e disponibilidade demonstrada, e por nunca esquecer que o verdadeiro tesouro da faculdade são os alunos. Foi nas suas aulas que comecei a adquirir um gosto especial pela otorrinolaringologia e que culminou na realização deste trabalho. Também um especial agradecimento ao Dr. Pedro Araújo pela orientação ao longo deste trabalho. A disponibilidade demonstrada, bem como a preocupação com o desenvolvimento do mesmo foram importantes para que me dedicasse com muito entusiasmo ao mundo da vertigem.

11. Bibliografia

- [1] S. Khan and R. Chang, “Anatomy of the vestibular system: A review,” *NeuroRehabilitation*, vol. 32, no. 3, pp. 437–443, 2013, doi: 10.3233/NRE-130866.
- [2] E. G. Ekdale, “Form and function of the mammalian inner ear,” *J. Anat.*, vol. 228, no. 2, pp. 324–337, 2016, doi: 10.1111/joa.12308.
- [3] E. Mulry and K. Parham, “Inner Ear Proteins as Potential Biomarkers,” *Otol. Neurotol.*, vol. 41, no. 2, pp. 145–152, 2020, doi: 10.1097/MAO.0000000000002466.
- [4] D. Nuti, M. Masini, and M. Mandalà, “Benign paroxysmal positional vertigo and its variants,” *Handb. Clin. Neurol.*, vol. 137, pp. 241–256, 2016, doi: 10.1016/B978-0-444-63437-5.00018-2.
- [5] T. Imai *et al.*, “Classification, diagnostic criteria and management of benign paroxysmal positional vertigo,” *Auris Nasus Larynx*, vol. 44, no. 1, pp. 1–6, 2017, doi: 10.1016/j.anl.2016.03.013.
- [6] D. G. Balatsouras, G. Koukoutsis, A. Fassolis, A. Moukos, and A. Apris, “Benign paroxysmal positional vertigo in the elderly: Current insights,” *Clin. Interv. Aging*, vol. 13, pp. 2251–2266, 2018, doi: 10.2147/CIA.S144134.
- [7] S. Meghji, D. Murphy, I. Nunney, and J. S. Phillips, “The Seasonal Variation of Benign Paroxysmal Positional Vertigo,” *Otol. Neurotol.*, vol. 38, no. 9, pp. 1315–1318, 2017, doi: 10.1097/MAO.0000000000001534.
- [8] J. Ding, L. Liu, W. K. Kong, X. B. Chen, and X. Liu, “Serum levels of 25-hydroxy vitamin D correlate with idiopathic benign paroxysmal positional vertigo,” *Biosci. Rep.*, vol. 39, no. 4, 2019, doi: 10.1042/BSR20190142.
- [9] C. J. Yang, Y. Kim, H. S. Lee, and H. J. Park, “Bone mineral density and serum 25-hydroxyvitamin D in patients with idiopathic benign paroxysmal positional vertigo,” *J. Vestib. Res. Equilib. Orientat.*, vol. 27, no. 5–6, pp. 287–294, 2018, doi: 10.3233/VES-170625.
- [10] A. Karataş, G. Acar Yüceant, T. Yüce, C. Hacı, I. Taylan Cebi, and M. Salviz, “Association of benign paroxysmal positional vertigo with osteoporosis and vitamin D deficiency: A case controlled study,” *J. Int. Adv. Otol.*, vol. 13, no. 2, pp. 259–265, 2017, doi: 10.5152/iao.2016.2640.
- [11] F. C. Zuma e Maia, R. B. de Fraga, B. F. Ramos, R. V. Cal, and P. L. Mangabeira Albernaz, “Seasonality and solar radiation variation level in benign paroxysmal positional vertigo,” *Acta Otolaryngol.*, vol. 139, no. 6, pp. 497–499, 2019, doi: 10.1080/00016489.2019.1590636.
- [12] K. Parham, G. A. Kuchel, J. E. McElhane, and L. Haynes, “A Relationship between Blood Levels of Otolin-1 and Vitamin D,” *Otol. Neurotol.*, vol. 39, no. 4, pp. e269–e273, 2018, doi: 10.1097/MAO.0000000000001747.

- [13] S. H. Jeong *et al.*, “Decreased serum vitamin D in idiopathic benign paroxysmal positional vertigo,” *J. Neurol.*, vol. 260, no. 3, pp. 832–838, 2013, doi: 10.1007/s00415-012-6712-2.
- [14] S. H. Jeong and J. S. Kim, “Impaired Calcium Metabolism in Benign Paroxysmal Positional Vertigo: A Topical Review,” *J. Neurol. Phys. Ther.*, vol. 43, pp. S37–S41, 2019, doi: 10.1097/NPT.0000000000000273.
- [15] S. Maslovara, S. Butkovic Soldo, A. Sestak, K. Milinkovic, J. Rogic-Namacinski, and A. Soldo, “25 (OH) D3 levels, incidence and recurrence of different clinical forms of benign paroxysmal positional vertigo,” *Braz. J. Otorhinolaryngol.*, vol. 84, no. 4, pp. 453–459, 2018, doi: 10.1016/j.bjorl.2017.05.007.
- [16] P. Pérez, V. Franco, P. Cuesta, P. Aldama, M. J. Alvarez, and J. C. Méndez, “Recurrence of benign paroxysmal positional vertigo,” *Otol. Neurotol.*, vol. 33, no. 3, pp. 437–443, 2012, doi: 10.1097/MAO.0b013e3182487f78.
- [17] B. Büki, M. Ecker, H. Jünger, and Y. W. Lundberg, “Vitamin D deficiency and benign paroxysmal positioning vertigo,” *Med. Hypotheses*, vol. 80, no. 2, pp. 201–204, 2013, doi: 10.1016/j.mehy.2012.11.029.
- [18] M. F. Holick *et al.*, “Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 96, no. 7, pp. 1911–1930, 2011, doi: 10.1210/jc.2011-0385.
- [19] K. A. Kennel, M. T. Drake, and D. L. Hurley, “Vitamin D deficiency in adults: When to test and how to treat,” *Mayo Clin. Proc.*, vol. 85, no. 8, pp. 752–758, 2010, doi: 10.4065/mcp.2010.0138.
- [20] A. Zittermann and J. F. Gummert, “Nonclassical vitamin D Actions,” *Nutrients*, vol. 2, no. 4, pp. 408–425, 2010, doi: 10.3390/nu2040408.
- [21] A. Bettencourt *et al.*, “Serum 25-hydroxyvitamin D levels in a healthy population from the North of Portugal,” *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, vol. 175, pp. 97–101, 2018, doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.11.005.
- [22] A. W. Norman and R. Bouillon, “Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future,” *Exp. Biol. Med.*, vol. 235, no. 9, pp. 1034–1045, 2010, doi: 10.1258/ebm.2010.010014.
- [23] H. F. DeLuca, “Overview of general physiologic features and functions of vitamin D,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 80, no. 6 Suppl, pp. 1689–1696, 2004, doi: 10.1093/ajcn/80.6.1689s.
- [24] H. Zeeb and R. Greinert, “Bedeutung von Vitamin D in der krebsprävention konflikt zwischen UV-Schutz und anhebung niedriger vitamin-D-spiegel?,” *Dtsch. Arztebl.*, vol. 107, no. 37, pp. 638–643, 2010, doi: 10.3238/arztebl.2010.0638.
- [25] M. F. Holick and T. C. Chen, “Vitamin D deficiency: A worldwide problem with health consequences,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 87, no. 4, pp. 1080–1086, 2008, doi: 10.1093/ajcn/87.4.1080s.

- [26] J. Moan, A. C. Porojnicu, A. Dahlback, and R. B. Setlow, “Addressing the health benefits and risks, involving vitamin D or skin cancer, of increased sun exposure,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 105, no. 2, pp. 668–673, 2008, doi: 10.1073/pnas.0710615105.
- [27] A. C. Looker, C. M. Pfeiffer, D. A. Lacher, R. L. Schleicher, M. F. Picciano, and E. A. Yetley, “Serum 25-hydroxyvitamin D status of the US population: 1988-1994 compared with 2000-2004,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 88, no. 6, pp. 1519–1527, 2008, doi: 10.3945/ajcn.2008.26182.
- [28] M. F. Holick, “Vitamin D deficiency,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 357, no. 3, pp. 266–281, 2007.
- [29] A. Freitas, “Vitamina D Resumo,” pp. 1–65, 2013.
- [30] G. Passeri, R. Vescovini, P. Sansoni, C. Galli, C. Franceschi, and M. Passeri, “Calcium metabolism and vitamin D in the extreme longevity,” *Exp. Gerontol.*, vol. 43, no. 2, pp. 79–87, 2008, doi: 10.1016/j.exger.2007.06.013.
- [31] K. Han, Y. M. Yun, S. G. Moon, and C. H. Kim, “Bone mineral density and serum 25-hydroxyvitamin D in subtypes of idiopathic benign paroxysmal positional vertigo,” *Am. J. Otolaryngol. - Head Neck Med. Surg.*, vol. 41, no. 1, 2020, doi: 10.1016/j.amjoto.2019.102313.
- [32] A. Santos *et al.*, “Vitamin D status and associated factors among Portuguese older adults: Results from the Nutrition UP 65 cross-sectional study,” *BMJ Open*, vol. 7, no. 6, pp. 1–13, 2017, doi: 10.1136/bmjopen-2017-016123.
- [33] J. Wortsman, L. Y. Matsuoka, T. C. Chen, Z. Lu, and M. F. Holick, “Decreased bioavailability of vitamin D in obesity,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 72, no. 3, pp. 690–693, 2000, doi: 10.1093/ajcn/72.3.690.
- [34] S. Cheng *et al.*, “Adiposity, cardiometabolic risk, and vitamin D status: The framingham heart study,” *Diabetes*, vol. 59, no. 1, pp. 242–248, 2010, doi: 10.2337/db09-1011.
- [35] R. J. Wood, L. A. Martini, and R. J. Wood, “Martini LA , Wood RJ . Vitamin D status and the metabolic syndrome . Nutr Rev 64 , 479-486 Vitamin D Status and the Metabolic Syndrome,” no. 2006, pp. 479–486, 2016, doi: 10.1301/nr.2006.nov.479.
- [36] M. B. Zemel, “Regulation of Adiposity and Obesity Risk By Dietary Calcium: Mechanisms and Implications,” *J. Am. Coll. Nutr.*, vol. 21, no. 2, pp. 146S-151S, 2002, doi: 10.1080/07315724.2002.10719212.
- [37] M. F. McCarty and C. A. Thomas, “PTH excess may promote weight gain by impeding catecholamine-induced lipolysis-implications for the impact of calcium, vitamin D, and alcohol on body weight,” *Med. Hypotheses*, vol. 61, no. 5–6, pp. 535–542, 2003, doi: 10.1016/S0306-9877(03)00227-5.
- [38] R. J. Wood, “Vitamin D and adipogenesis: New molecular insights,” *Nutr. Rev.*, vol. 66, no. 1, pp. 40–46, 2008, doi: 10.1111/j.1753-4887.2007.00004.x.

- [39] K. Parham, G. Leonard, R. S. Feinn, D. Lafreniere, and A. M. Kenny, “Prospective clinical investigation of the relationship between idiopathic benign paroxysmal positional vertigo and bone turnover: A pilot study,” *Laryngoscope*, vol. 123, no. 11, pp. 2834–2839, 2013, doi: 10.1002/lary.24162.
- [40] S. H. Jeong, S. H. Choi, J. Y. Kim, J. W. Koo, H. J. Kim, and J. S. Kim, “Osteopenia and osteoporosis in idiopathic benign positional vertigo,” *Neurology*, vol. 72, no. 12, pp. 1069–1076, 2009, doi: 10.1212/01.wnl.0000345016.33983.e0.
- [41] H. S. Talaat, A. M. H. Kabel, L. H. Khaliel, G. Abuhadied, H. A. E. R. A. El-Naga, and A. S. Talaat, “Reduction of recurrence rate of benign paroxysmal positional vertigo by treatment of severe vitamin D deficiency,” *Auris Nasus Larynx*, vol. 43, no. 3, pp. 237–241, 2016, doi: 10.1016/j.anl.2015.08.009.
- [42] B. Büki, H. Jünger, Y. Zhang, and Y. W. Lundberg, “The Price of Immune Responses and the Role of Vitamin D in the Inner Ear,” *Otol. Neurotol.*, vol. 40, no. 6, pp. 701–709, 2019, doi: 10.1097/MAO.0000000000002258.
- [43] V. Sreenivas, N. H. Sima, and S. Philip, “The Role of Comorbidities in Benign Paroxysmal Positional Vertigo,” *Ear, Nose Throat J.*, pp. 0–5, 2019, doi: 10.1177/0145561319878546.
- [44] J. E. Manson, P. M. Brannon, and C. L. Taylor, “Vitamin D Deficiency — Is There Really a Pandemic?,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 375, no. 19, pp. 1817–1820, 2016.
- [45] S. Bin Lee, C. H. Lee, Y. J. Kim, and H. M. Kim, “Biochemical markers of bone turnover in benign paroxysmal positional vertigo,” *PLoS One*, vol. 12, no. 5, pp. 1–10, 2017, doi: 10.1371/journal.pone.0176011.
- [46] M. Alves, M. Bastos, F. Leitão, G. Marques, G. Ribeiro, and F. CArrilho, “Vitamina D - Importância da avaliação laboratorial,” *Rev. Port. Endocrinol. Diabetes e Metab.*, vol. 8, no. 1, pp. 32–39, 2013.
- [47] P. Pludowski *et al.*, “Vitamin D supplementation guidelines,” *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, vol. 175, no. 2016, pp. 125–135, 2018, doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.01.021.