

Vitamina D em pediatria

Vitamin D in pediatrics

¹ Almeida ACF

² Nogueira-de-Almeida

³ CA, Ferraz IS

¹ Nutricionista, doutoranda em Ciências no programa Saúde da Criança e do Adolescente pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP)/-USP, Ribeirão Preto/SP.

² Pediatra e Nutrólogo, Professor Doutor da Universidade Federal de São Carlos.

³ Pediatra, docente da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP)/-USP, Departamento de Puericultura e Pediatria, Ribeirão Preto/SP.

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

RESUMO

A vitamina D (VD) é uma das vitaminas lipossolúveis. Suas principais fontes na natureza são a dieta e a produção endógena mediada pela exposição à luz solar. Descobertas recentes mostraram que outros órgãos, que não o rim e o fígado, são também capazes de sintetizar a VD metabolicamente ativa (calcitriol). A deficiência de vitamina D (DVD) foi descrita há quase 2.000 anos e é classicamente relacionada às doenças do sistema ósteo-muscular (em especial, raquitismo e osteomalácia). Adicionalmente nos últimos anos, a DVD tem sido associada à desordens que acometem outros sistemas do organismo, como, por exemplo, asma e diabetes. Além disso, tem sido observada uma elevação da prevalência da DVD em todo o mundo, mesmo em países com boas condições de insolação. A forma mais adequada de prevenção da DVD se dá pela suplementação vitamínica já que não há limites seguros para a exposição solar. O tratamento da DVD baseia-se, principalmente, na reposição da vitamina e está indicado nas formas sintomáticas (sintomas ósteo-musculares) da carência. A intoxicação pela VD é rara e observada em lactentes e crianças jovens que ingerem doses elevadas de VD de forma aguda. Este artigo de revisão aborda estas e outras questões a respeito da VD, com ênfase especial às particularidades relacionadas às crianças e aos adolescentes.

Palavras-chave: Colecalciferol. Lactente. Vitamina D.

ABSTRACT

Vitamin D (VD) is one of the fat-soluble vitamins. Its main sources in nature are diet and exposure to sunlight. Recent findings have shown that organs other than the kidney and liver are also able to synthesize VD metabolically active (calcitriol). Vitamin D deficiency (VDD) has been described almost 2.000 years ago and is classically related to diseases of the musculoskeletal system (especially rickets and osteomalacia). However, in recent years, VDD has been linked to disorders that affect other systems in the body, such as asthma and diabetes. In addition, an increase in the prevalence of VDD worldwide has been observed, even in countries with good insolation conditions. The most appropriate way to prevent VDD is by vitamin supplementation since there are no safe limits to sun exposure.

The treatment of the VDD is mainly based on the replacement of the vitamin and it is indicated in the symptomatic forms (osteo-muscular symptoms) of its deficiency. VD intoxication is rare and observed in infants and young children who take high doses of VD in an acute way. This review article approaches these and other questions about VD, with particular emphasis on the particularities related to children and adolescents.

Keywords: Cholecalciferol. Infant. Vitamin D.

INTRODUÇÃO

O aumento do conhecimento das funções da vitamina D (VD), em especial naquelas não relacionadas ao sistema músculo-esquelético, tem despertado a atenção de pesquisadores sobre o assunto em todo o mundo. Os distúrbios provenientes da carência desse micronutriente relacionadas a estas “novas funções” têm sido associadas a doenças altamente prevalentes, tais como o diabetes e a asma¹.

Paralelamente, tem-se observado elevação da prevalência da deficiência de vitamina D (DVD) em todo o mundo, mesmo em países com boas condições de insolação^{2,3,4}.

Este artigo teve como objetivo realizar uma breve revisão sobre a VD e, em especial, a sua deficiência na faixa etária pediátrica (crianças e adolescentes).

1.0 Breve histórico da vitamina D e de sua deficiência

Nos séculos I e II d. C., Soranus de Ephesus e Claudius Galeno, famosos médicos da era greco-romana, foram os primeiros a descrever deformidades ósseas que eram compatíveis com raquitismo em crianças residindo em Roma. Acreditava-se que a causa era atribuída à falta de higiene e a carências alimentares⁵.

Em 1634, a palavra raquitismo (ou rickets em inglês), derivada da palavra wrickden, proveniente do inglês antigo, que significa “torcer”, foi descrita pela primeira vez pelo médico inglês Francis Glisson; esse médico também sugeriu a palavra rachitis (proveniente do grego rakhis, que quer dizer

“coluna vertebral”) para denominar as deformidades ósseas observadas em crianças inglesas que viviam em cidades meridionais da Inglaterra naquela época. Glisson entendia que a coluna vertebral era a primeira porção do organismo a ser afetada pela doença^{6,7}.

Entretanto, foi no ano de 1645 que o raquitismo foi descrito como uma entidade clínica pelo médico inglês Daniel Whistler, com base nas observações de autópsias realizadas por Glisson^{5,7,8}. A doença se caracterizava pelos seguintes sinais: alargamento das extremidades dos ossos longos, nodosidades costo-externais em rosário, coluna encurvada, tórax estreitado, genu valgum, abdome protuberante e musculatura flácida^{5,7,8}.

Com o advento da Revolução Industrial no século XVIII e o conseqüente confinamento de adultos e crianças em espaços fechados, observou-se um aumento na incidência dos casos de raquitismo infantil na Inglaterra e depois nos outros países da Europa Ocidental e nos Estados Unidos⁷. Sabia-se que a doença, até então, tinha origem em ambientes fechados e com baixa exposição solar.

Em 1822, o médico polonês Jędrzej Sniadecki observou maiores taxas de raquitismo entre crianças que moravam nos cortiços do centro da cidade de Varsóvia (Polônia), locais onde a exposição solar era dificultada pelo clima e pela poluição, do que entre aquelas que viviam na zona rural; além disso, Sniadecki reconheceu os benefícios da exposição solar na cura do raquitismo⁷.

Em 1824, o alemão D. Schutte observou o poder “antirraquítico” do óleo de fígado de bacalhau^{5,7}.

Em 1884, John Bland-Sutton realizou pesquisas com o óleo de fígado de bacalhau e constatou que, leões que apresentavam raquitismo eram curados

da doença quando se alimentavam de ossos moídos com o óleo. Ainda, verificaram que a doença era causada pela deficiência de uma substância que continha lipídeos na dieta fornecida^{7,9}.

O interesse pelos banhos de sol, com fins terapêuticos, teve suas origens no século XIV a.C como tratamento das doenças bipolares e ressurgiu no século XVIII para a cura de doenças orgânicas, que melhoravam ou pioravam com a exposição solar^{7,10}.

Em 1890, o médico Theobald Palm observou uma relação inversa entre latitude e prevalência de raquitismo, ao observar que as crianças dos trópicos ensolarados apresentavam menores taxas da doença do que as que viviam nos climas temperados¹¹. Diante desta e de outras observações, o tratamento do raquitismo com a luz solar, denominado helioterapia, começou a ser defendido por alguns pesquisadores nos primeiros anos do século XX⁵.

Em 1922, McCollum e cols, que também investigavam o raquitismo, presumiram que o fator antirraquítico encontrado no óleo de fígado de bacalhau seria uma substância lipofílica diferente da vitamina A. Observaram que, após o aquecimento, o óleo de fígado de bacalhau mantinha as suas propriedades antirraquíticas, o que não se observava, porém, com as propriedades antixeroftálmicas¹².

Posteriormente a este achado, estudos realizados com animais mostraram que ratos alimentados com dieta “raquitogênica” eram curados do raquitismo (ou não desenvolviam a doença) após serem irradiados com luz ultravioleta (UV). O mesmo achado foi observado quando a dieta desses animais era também irradiada com luz ultravioleta^{5,7}. Essa descoberta permitiu que a indústria produzisse alimentos enriquecidos com o fator “antirraquítico” através da sua irradiação com luz UV, tais como o leite e alguns cereais. Tal medida permitiu uma drástica diminuição dos casos de raquitismo no mundo⁷.

Em 1925, Hess et al. demonstraram que a substância com poder antirraquítico das rações irradiadas dos animais em experimentação era constituída por esteróis. Os autores propuseram que os esteróis de qualquer origem (animal, vegetal ou de fungos) poderiam possuir propriedades

antirraquíticas após serem irradiados por luz ultravioleta com comprimento de onda de 253 e 302nm¹³.

Em 1931, Hess e cols. concluíram que o ergosterol era a substância das amostras de colesterol que conferia o “poder antirraquítico” aos alimentos irradiados com luz ultravioleta. Posteriormente, o ergosterol foi isolado, cristalizado e irradiado. Cinco anos mais tarde, esta substância, agora denominada vitamina D₂ ou ergocalciferol, teve a sua estrutura estabelecida por Windaus e Thiele¹⁴. Ainda, observaram-se diferenças no “poder antirraquítico” das substâncias oriundas de óleos vegetais e de óleos animais¹⁴. No mesmo período, esses pesquisadores isolaram a molécula do 7-deidrocolesterol da pele de bovinos, ratos e homens e também de alimentos de origem animal irradiados. A substância resultante da irradiação do 7-deidrocolesterol passou a ser denominada vitamina D₃ ou colecalciferol. Esse achado permitiu o entendimento do papel da exposição solar na prevenção e no tratamento do raquitismo¹⁴.

Em 1966, Lund e De Lucca desvendaram o mecanismo da fototransformação do 7-deidrocolesterol em vitamina D₃ nas camadas basal e espinhosa da epiderme¹⁵.

1.1 O metabolismo e a fisiologia da vitamina D

A VD é uma das vitaminas lipossolúveis, sendo obtida através da exposição solar, pela dieta ou pelo uso de suplementos dietéticos¹⁶.

Poucos alimentos são fontes naturais dos precursores da VD, sendo que estes podem ser encontrados nas formas de ergocalciferol (vitamina D₂) – derivado das plantas - ou colecalciferol (vitamina D₃) – derivado dos animais^{17,18}. As principais fontes alimentares de vitamina D₃ são: óleo de fígado de bacalhau, peixes (sardinha, atum, salmão selvagem), fígado bovino e gema de ovo^{1,17}. O leite e seus derivados, desde que fortificados com a vitamina D₃, também são considerados fontes^{1,16}. Como fonte alimentar de vitamina D₂, pode-se citar, ainda, algumas formas de cogumelos¹⁶.

Mais de 90% dos requerimentos da VD proveem da luz solar^{17,19}. Apenas como comparação, enquanto 100 g de salmão fresco selvagem possui

aproximadamente 600 UI de vitamina D₃, a exposição solar de 25% de área não coberta (face, pescoço, mãos e braços) por 15 a 20 minutos – desde que respeitadas algumas condições, tais como a latitude, pigmentação da pele, poluição atmosférica, estação do ano, uso de filtro solar e tempo gasto fora dos ambientes fechados, fornece aproximadamente 3.000 UI^{16,17,18,19}.

Durante a exposição solar, a radiação ultravioleta B (UVB – comprimento de onda de 290 a 315 nm) realiza a fototransformação do 7-deidrocolesterol presente na pele para a vitamina D₃ (ou colecalciferol) que é transportada pelo sangue até o fígado ligada à proteína de ligação da vitamina D (*vitamin D-binding protein* - DBP) (HOLICK, 2007). Se houver exposição excessiva aos raios UVB, o 7-deidrocolesterol é convertido em metabólitos inativos (lumisterol e taquisterol), o que impede a intoxicação pela vitamina²¹.

Tanto a vitamina D₃ produzida na pele, como as vitaminas D₂ e D₃ provenientes da dieta, sofrem a primeira hidroxilação no fígado, onde será formada a 25 (OH) vitamina D (calcidiol). Essa molécula, que é desprovida de ação biológica, circula no plasma ligada à DBP; este complexo que possui uma longa meia-vida (2 a 3 semanas), servindo, dessa maneira, como um “reservatório” da vitamina. Finalmente, no processo de transformação para a molécula metabolicamente ativa, o [25(OH)D] sofre uma posterior hidroxilação no rim, convertendo-se em 1,25(OH)₂ vitamina D [1,25(OH)₂D] ou calcitriol ou ainda, em VD propriamente dita. Vale ressaltar que parte da 25(OH)D pode sofrer uma segunda hidroxilação transformando-se em 24,25(OH)₂ vitamina D [24,25(OH)₂D]. Essa via metabólica participa da inativação e da degradação do excesso de 25(OH)D prevenindo, assim, a intoxicação do organismo pela vitamina¹.

Circulando ligado à DBP, a VD secretada pelos rins participa ativamente na homeostase do cálcio (Ca) e do fósforo (P) no organismo. Sob sua ação, ocorre um aumento da absorção de Ca e P no intestino e nos próprios rins, elevando, conseqüentemente, as concentrações séricas desses minerais. A elevação da calcemia e da fosfatemia causa inibição da secreção do paratormônio (PTH) pelas glândulas

paratireóides; por outro lado, quando há diminuição da calcemia e da fosfatemia, há elevação do PTH e da atividade da enzima fosfatase alcalina (FA), além do estímulo à síntese de VD¹⁸.

1.2 Outras ações da vitamina D além do sistema músculo-esquelético

Além de exercer ações na manutenção óssea e na regulação do metabolismo do Ca e do P, a VD desempenha inúmeros efeitos no organismo, e, por essa razão, tem sido considerada como um pró-hormônio (secosteroide)²¹.

A transformação da 25(OH)D na molécula metabolicamente ativa 1,25(OH)₂D ocorre não só nos rins, mas também na maioria dos tecidos e células do organismo. Receptores para a vitamina D são encontrados em muitos órgãos, tais como fígado, pâncreas, cérebro, pulmões, mamas, pele, músculos e tecido adiposo. Enquanto a VD produzida pelos rins apresenta funções endócrinas, a sintetizada pelos tecidos extrarrenais possui funções autócrinas e parácrinas^{1,16,19}.

1.2.1 Vitamina D e câncer

Estudos epidemiológicos têm mostrado que indivíduos que vivem em latitudes elevadas e/ou exercem atividades que proporcionam pequena ou nenhuma exposição solar apresentam risco aumentado para determinados tipos de cânceres, tais como cólon, pâncreas, mama, ovário e linfoma de Hodgkin^{16,22,23}.

As concentrações séricas de 1,25(OH)₂D, direta ou indiretamente, controlam mais de 200 genes, incluindo genes responsáveis pela proliferação celular, diferenciação, apoptose e angiogênese^{24,25}. Esta ação antiproliferativa da 1,25(OH)₂D tem sido explorada como estratégia terapêutica para vários tipos de câncer^{22,26}.

Na presença da malignidade de uma célula, a VD pode induzir a apoptose e prevenir a angiogênese, reduzindo assim; tais fenômenos reduzem o potencial de malignidade para garantir a sobrevivência da célula^{22,27}.

1.2.2 Vitamina D, Diabetes tipo 1 e resistência insulínica

Alguns estudos têm observado associado a DVD com o desenvolvimento de resistência insulínica e diabetes do tipo 1. Na Finlândia, um estudo de coorte realizado com 10.821 crianças observou uma redução de 80% no risco de desenvolver diabetes melito do tipo 1 entre aquelas crianças que receberam 2.000 UI de VD diariamente durante a infância em comparação com aquelas as que não receberam²⁸.

Alguns pesquisadores têm sugerido uma relação entre DVD e resistência insulínica. Em um estudo realizado com crianças na Filadélfia, sendo 57% destas obesas, observou-se que baixas concentrações séricas de 25(OH)D estavam associadas com hiperglicemia e resistência insulínica, mesmo depois do ajuste para puberdade e estado nutricional²⁹.

1.2.3 Vitamina D e doenças autoimunes

A VD é importante para a estimulação da imunidade inata. É sabido que a 1,25(OH)D aumenta as propriedades antimicrobianas de monócitos e a capacidade fagocitária dos macrófagos²⁶.

Alguns estudos em adultos verificaram que a elevação das concentrações séricas de 25(OH)D após o uso de suplementação de quantidades superiores à 400UI de VD produziram uma diminuição do risco de esclerose múltipla, artrite reumatoide e osteoartrite nestes indivíduos^{30,31}.

1.2.4 Vitamina D e doenças respiratórias

Nos últimos anos, vários estudos têm postulado a DVD como fator de risco para a asma e outras doenças respiratórias. Observações em animais de laboratório têm mostrado que a prole de mães alimentadas com dietas deficientes em VD apresenta menores volumes pulmonares do que a proveniente de dietas suficientes na referida vitamina.

Tais achados sugerem, desta forma, um importante papel da VD no desenvolvimento das vias aéreas. Alguns autores têm observado uma associação entre o aumento da gravidade das exacerbações das crises de asma com a DVD; tais

descobertas são consistentes com as observações de que a VD poderia prevenir a proliferação da musculatura lisa das vias aéreas e, desta forma, impedir o seu remodelamento³².

Em estudos na Turquia e no Canadá, pesquisadores verificaram que doenças infecciosas respiratórias são mais prevalentes entre recém-nascidos, lactentes e crianças com DVD^{33,34}. Estudos em sangue de cordão umbilical humano mostram que concentrações diminuídas de VD são associados com proporções alteradas de subpopulações de linfócitos. Sabe-se que, ainda, a VD possui função imunomoduladora, diminuindo a severidade da resposta imune a alguns vírus e estimulando a produção de moléculas antibacterianas, tal como a catelicidina e algumas β -defensinas³².

1.2.5 Vitamina D e proteção cardiovascular

O músculo liso vascular e as células musculares cardíacas possuem receptores de VD. Por inibir o sistema renina-angiotensina, a 1,25(OH)D atua na regulação da pressão arterial e pode contribuir na prevenção do infarto agudo do miocárdio e dos acidentes vasculares cerebrais^{26,35}. Alguns pesquisadores observaram efeitos anti-inflamatórios da VD sobre o sistema vascular e verificaram que baixas concentrações de 25(OH)D estão associadas a uma prevalência mais elevada de fatores de risco para doença cardiovascular e infarto do miocárdio³⁶.

1.3 Deficiência de vitamina D: definição, diagnóstico e fatores de risco

1.3.1 Definição

A forma ativa da VD (calcitriol) não se apresenta como um bom marcador para o status de VD por algumas razões: O calcitriol apresenta meia-vida mais curta que a 25(OH)D (3-4 horas e 3-4 semanas, respectivamente); além disso, o calcitriol sofre oscilações fisiológicas mesmo na presença de hipocalcemia discreta, podendo apresentar concentrações séricas normais ou até mesmo elevadas nessas situações devido a ação do PTH, o qual estimula a hidroxilação da 25(OH)D pelo rim;

as concentrações séricas de 25(OH)D são 100 a 1.000 vezes maiores do que as do calcitriol³⁷. Dessa forma, as concentrações séricas de 25(OH)D são consideradas a melhor forma de armazenamento de VD, sendo, portanto, o biomarcador do status de VD^{1,17,37}.

Não há consenso na literatura quanto aos pontos de corte que definem a deficiência, insuficiência e suficiência de VD. Muitos autores têm utilizado e definido deficiência como concentrações séricas de 25(OH)D menores que 20 ng/ml (50 nmol/l)³⁸⁻⁴¹.

Os três pontos de corte mais utilizados para avaliar o status de VD são os da *American Academy of Pediatrics*¹⁷, *Endocrine Society Clinical Practice Guideline*⁴² e o *Global Consensus for Nutritional Rickets*⁴³, esse último baseado no *Institute of Medicine* (2011)⁴⁴. O quadro 1 mostra os pontos de corte para suficiência, deficiência e insuficiência de VD.

Diante disso, a *National Osteoporosis Society* (2015)⁴⁵ e a *Endocrine Society Guidelines* (2011)⁴² recomendam que a mensuração das concentrações séricas de 25(OH)D deve ser feita apenas em grupos de risco para DVD, como frente à presença de raquitismo, osteomalácia, osteoporose, doenças renais e hepáticas crônicas, alguns linfomas, síndromes de má absorção, hiperparatireoidismo, medicamentos anticonvulsivantes, hipocalcemia, ou hipofosfatemia, doenças ósseas e também frente a alguns grupos especiais, como, gestantes, lactantes e crianças obesas e alguns linfomas. Portanto, segundo essas entidades, não deve ser feita a triagem universal.

1.3.2 Diagnóstico

Devido ao importante papel exercido pela VD no metabolismo ósseo, a mais conhecida consequência da deficiência deste micronutriente em crianças é o raquitismo³⁷. Por outro lado, a deficiência de vitamina D (DVD) muitas vezes se apresenta de forma assintomática ou como atraso do desenvolvimento, dores ósseas, hipocalcemia, hipofosfatemia, tetania e osteomalácia (em adolescentes e adultos); esses sintomas podem demorar a aparecer dependendo

da velocidade de crescimento da criança, do grau de deficiência da vitamina e da ingestão de cálcio da dieta^{21,37}.

Quando as concentrações séricas de 25OHD começam a diminuir, a primeira alteração bioquímica observada é a elevação das concentrações séricas de PTH. A primeira fase do raquitismo caracteriza-se por uma discreta osteopenia e observa-se uma elevação das concentrações séricas de PTH e FA; as concentrações séricas de Ca e P se apresentam inalteradas ou, eventualmente, diminuídas e as de 1,25(OH)₂D, normais. Em um segundo estágio, evidenciam-se alterações raquíticas moderadas, observando-se uma maior elevação do PTH e FA e uma maior diminuição das concentrações séricas 25(OH)D; a elevação do PTH estimula a atividade da enzima 1- α -hidroxilase, causando, como consequência, uma elevação das concentrações séricas de 1,25(OH)₂D. Nesse estágio, as concentrações séricas de Ca e P ainda podem permanecer normais, mas observa-se mais comumente a diminuição dos valores desses íons no soro. Com a desmineralização óssea provocada pela ação do PTH, há edema da matriz óssea secundária à hidratação, o que leva o periosteio a se expandir “para fora”, causando dor; além disso, em razão das concentrações diminuídas de fósforo, observa-se balonização celular e desorganização das cartilagens de crescimento nos ossos, secundárias à falência da apoptose de condrócitos hipertrofiados. Em um terceiro estágio, a deformidade óssea se acentua, ocorrendo alterações raquíticas graves; neste estágio, a hipocalcemia e a hipofosfatemia tornam-se evidentes. Além disso, acentuam-se a elevação das concentrações de FA e PTH e a diminuição das de 25(OH)D; as concentrações de 1,25(OH)₂D podem estar normais, aumentadas ou diminuídas^{17,46}.

O diagnóstico do raquitismo é baseado na anamnese e nas manifestações clínicas. Os achados no exame físico dependem, em parte, da idade do indivíduo, já que, no adulto, as consequências clínicas da DVD no metabolismo ósseo traduzem-se em osteomalácia (e não em raquitismo). As manifestações clínicas mais comuns na criança são os atrasos no desenvolvimento motor, no fechamento das fontanelas e no crescimento ponderoestatural.

Observam-se também, craniotabes, irregularidades na erupção dentária, alargamento das junções condrocostais (rosário raquítico), deformidades torácicas, cintura diafragmática (sulco de Harrison), alargamento epifisário (punho e tornozelo), encurvamento da diáfise (*genu varum*), fraturas, palidez, irritabilidade e sudorese. O diagnóstico é confirmado pelas alterações bioquímicas e radiológicas observadas na criança acometida⁴⁷.

1.3.3 Fatores de risco para DVD

Os principais fatores de risco para DVD são a ingestão diminuída de alimentos ricos na referida vitamina e a inadequada exposição solar⁴².

Outros fatores de risco menos comuns para a DVD são as doenças hepáticas e renais, além daquelas que cursam com má absorção intestinal (doença celíaca, fibrose cística e doença inflamatória intestinal); ainda, o uso de certos medicamentos (anticonvulsivantes, glicocorticoides antirretrovirais e imunossupressores usados em pacientes transplantados) e causas genéticas (deficiência da enzima 25-hidroxilase, deficiência da 1-alfa-OHhidroxilase e resistência à ação da vitamina D secundárias à mutações do receptor de VD) também constituem-se em fatores de risco menos comuns para a DVD^{17,21,37,46,48}.

1.4 DVD em lactentes

Na faixa etária pediátrica, em relação à DVD, atenção especial deve ser dada aos lactentes em aleitamento materno exclusivo, visto que, o leite humano contém concentrações insuficientes de VD para as necessidades nutritivas da criança²¹. Além disso, elas necessitam do suporte do adulto para se exporem-se ao sol e podem permanecer muito tempo em locais fechados (dentro de casa e nas creches e escolinhas). Em muitas ocasiões, isto ocorre devido à ocupação profissional da mãe.

O leite materno possui aproximadamente 15 a 70 UI/litro de vitamina D^{17,49,50}. Dessa forma, lactentes amamentados exclusivamente com leite materno e que não recebem a suplementação de VD possuem um risco elevado de desenvolver a

deficiência; esse risco se eleva quando as suas respectivas mães também são portadoras da mesma carência vitamínica. Correlações significativas são observadas entre concentrações séricas deficientes de 25(OH)D maternas e de lactentes exclusivamente amamentados, fato que, segundo alguns estudos, pode ser explicado pela ausência de exposição solar de ambos^{49,51}.

1.5 Quando dosar as concentrações séricas de 25(OH)D?

A dosagem das concentrações séricas de 25(OH)D não deve ser realizada de forma indiscriminada. As situações clínicas listadas abaixo se constituem em circunstâncias nas quais a dosagem das concentrações séricas de 25(OH)D deve ser considerada²²:

- a) Sinais e sintomas de raquitismo/osteomalácia;
- b) Sinais e sintomas de fraqueza muscular (incluindo cardiomiopatia em lactentes)
- c) Concentrações plasmáticas de cálcio ou fósforo diminuídas; concentrações de fosfatase alcalina elevadas; sinais radiológicos sugestivos de osteopenia ou de raquitismo ou ainda, fraturas patológicas;
- d) Afecções que alteram o metabolismo da VD (insuficiência renal e/ou hepática, síndromes que cursam com má absorção – doença de Crohn, fibrose cística, doença celíaca – e uso de alguns anticonvulsivantes – fenobarbital, fenitoína carbamazepina);
- e) Doenças ósseas nas quais a correção de uma eventual DVD seria indicada antes do tratamento específico (*osteogenesis imperfecta* e nos quadros de osteoporose, especialmente naquelas secundárias ao uso de corticoide, doenças inflamatórias e nas situações de imobilidade).

1.6 A prevalência de DVD no Brasil e no mundo

No mundo moderno, várias são as situações que impedem muitos indivíduos de receberem níveis adequados de exposição solar: trabalhar

em ambientes fechados, viver em grandes cidades (muitas delas com altos níveis de poluição atmosférica), modo de se vestir (muitas vezes influenciados por padrões culturais e/ou religiosos).

Além disso, a maior frequência de uso de filtros solares para a prevenção do câncer de pele também tem contribuído para a menor eficiência da luz solar como fonte de VD. A baixa ingestão de alimentos ricos em VD pela população se soma como fator de risco para a deficiência desta vitamina^{17,18,37,46}.

A DVD tem sido observada em países com boas condições de exposição solar. Na Malásia, Khor et al. (2011)⁴, estudando escolares com idades entre 7 e 12 anos, encontraram concentrações séricas deficientes de 25(OH)D (≤ 15 ng/ml) em 35,3% dos indivíduos. Abdul-Razak e cols (2011)², na Jordânia, avaliaram crianças de 6 meses a 3 anos de idade e observaram uma prevalência de 28% de DVD (concentrações sérias de 25(OH)D ≤ 20 ng/ml) neste grupo.

Mesmo em países considerados desenvolvidos – localizados em sua maior proporção em altas latitudes – a DVD tem sido descrita com elevada frequência nos últimos anos. Na Suécia, um estudo observou uma prevalência de 34% de DVD (concentrações sérias de 25(OH)D ≤ 20 ng/ml) entre crianças e adolescentes com idades entre 1 a 18 anos⁴¹. Cashman e cols (2016)⁵² verificaram uma prevalência de 7% de DVD (concentrações sérias de 25(OH)D < 12 ng/ml) em crianças e adolescentes europeus. Em um trabalho realizado com crianças americanas de 6 a 36 meses de idade encontrou-se uma prevalência de 15% de concentrações séricas de 25(OH)D ≤ 20 ng/ml³⁸.

No Brasil, poucos estudos com relação à prevalência de DVD foram desenvolvidos em crianças e adolescentes. Em um estudo realizado na cidade de Curitiba (PR) com 234 crianças e adolescentes com idades entre 7 a 18 anos observou-se uma prevalência de 36,3% de DVD (concentrações sérias de 25(OH)D entre 20 a 29ng/ml)⁵³. Oliveira e cols (2013)⁵⁴, em um trabalho realizado na cidade de Juiz de Fora (MG), encontraram uma prevalência de 1,25% de DVD entre adolescentes de 15 a 17 anos de idade.

1.7 Prevenção da deficiência de vitamina D

A prevenção da DVD se inicia no período gestacional, durante o pré-natal, e continua após o nascimento. A ingestão adequada (AI: *Adequate Intake*) de VD para lactentes menores de um ano de idade é de 400 UI; já a ingestão dietética recomendada (RDA: *Reccomended Dietary Allowance*) em indivíduos entre 1 e 70 anos de idade é de 600 UI (*Institute of Medicine*, 2011)⁴⁴.

Tais recomendações podem ser obtidas pela dieta ou pela administração de doses diárias profiláticas de VD⁵⁶. Entretanto, alguns estudos^{56,57,58} têm mostrado que tais estimativas de ingestão são difíceis de serem alcançadas apenas com a dieta.

A suplementação deve ser realizada, obrigatoriamente, nos seguintes grupos^{21,42}:

- a) Crianças em aleitamento materno exclusivo, iniciando-se logo após o nascimento;
- b) Crianças em uso de fórmula láctea fortificada com vitamina D que ingerem um volume menor que 1000 mL/dia;
- c) Prematuros, iniciando-se quando o peso for superior a 1500g e houver tolerância à ingestão enteral;
- d) Crianças e adolescentes que não ingerem pelo menos 600 UI de vitamina D/dia na dieta e que não se expõem ao sol regularmente;
- e) Gestantes;
- f) Lactantes;
- g) Vegetarianos estritos;
- h) Portadores de doenças hepáticas e/ou renais;
- i) Portadores de doenças que cursem com má absorção intestinal (doença celíaca, doença de Crohn, fibrose cística);
- j) Portadores de hiperparatireoidismo;
- k) Pacientes em uso de medicamentos anticonvulsivantes, glicocorticoides, antifúngicos e antirretrovirais;

A dose profilática recomendada é de 400 UI/dia para crianças menores de 1 ano de idade e de 600 UI/dia para indivíduos com idades entre 1 e 70 anos (IOM, 2011)⁴⁴.

1.8 Exposição solar e vitamina D

Apesar de representar a mais importante “fonte natural” da síntese de vitamina D, até o momento não são conhecidos os limites seguros de exposição solar⁵⁹. Além disso, a exposição solar entre 10h às 15h, período no qual a síntese de VD ocorre com maior eficácia, pode elevar o risco de se desenvolver câncer de pele, especialmente o melanoma⁶⁰.

1.9 Tratamento da deficiência de vitamina D

É consenso que crianças com sintomas da DVD (principalmente, raquitismo e hipocalcemia) devem ser tratadas com doses terapêuticas da vitamina^{21,43}.

O tratamento de indivíduos assintomáticos com concentrações séricas insuficientes ou deficientes de 25(OH)D é controverso. Alguns autores não recomendam o tratamento com doses terapêuticas de VD nestes indivíduos, mas, sim, a administração de quantidades profiláticas da referida vitamina, além de algumas orientações sobre mudanças no estilo de vida (por exemplo: práticas de atividade ao ar livre, com exposição “segura” ao sol)²².

A *National Osteoporosis Society* (2015)⁴⁵ recomenda que, nas formas assintomáticas de DVD, apenas indivíduos com concentrações séricas de menores de 10 ng/ml de 25(OH)D recebam tratamento com doses terapêuticas do micronutriente. Outros, ainda, recomendam que todo indivíduo com concentrações deficientes de 25(OH)D receba o tratamento com doses terapêuticas²¹.

O tratamento poderá ser realizado tanto com o colecalciferol (vitamina D3) quanto com o ergosterol (vitamina D2)^{21,42,43}. Há alguns esquemas de tratamento que diferem na duração e na dose terapêutica.

O quadro 2 mostra três esquemas de tratamento da DVD.

Em casos de má aderência ao tratamento, alguns autores recomendam o uso de doses semanais de VD (50.000UI/semana por 6 a 8 semanas para indivíduos até 18 anos de idade) ou até mesmo, dose única (“stoss therapy”). O uso de altas doses de VD não deve ser recomendada

para menores de 3 meses⁴³. Quando este esquema for adotado para menores de 12 anos de idade, as doses de colecalciferol usadas são de 50.000 UI para crianças entre 3 e 12 meses de idade e de 150.000 UI para indivíduos entre 12 meses e doze anos de idade⁴³. Deve ser ressaltado que o uso de doses elevadas de VD aumenta o risco de efeitos colaterais, entre eles, a hipercalcemia²².

Muitas crianças portadoras de raquitismo também apresentam uma baixa ingestão de cálcio. Desta forma, deve-se também avaliar a ingestão e considerar a suplementação desse mineral durante o tratamento da DVD^{43,45}. Em termos gerais, crianças menores de 1 ano de idade devem ingerir entre 200 a 525 mg/dia de cálcio; acima dessa idade, a ingestão mínima deve ser de 350 mg (1 a 3 anos de idade), chegando até a 1.000 mg durante a puberdade nos meninos^{43,45}. Quando a suplementação se torna necessária, o carbonato de cálcio (1 grama de carbonato de cálcio = 400mg de cálcio elementar) é a formulação farmacológica mais comum, devendo ser ingerido junto às refeições para potencializar sua absorção²¹.

Para o monitoramento do tratamento, a dosagem das concentrações séricas de 25(OH)D e PTH deve ser feita a cada 3 meses, até que se atinjam valores superiores a 20ng/ml ou 30ng/ml, momento em que, a administração de doses terapêuticas da vitamina deve ser interrompida^{42,43,45}. Nas crianças e adolescentes portadores de DVD com sintomas clínicos (ósteo-musculares) sintomáticos a melhora das dores ocorre em duas semanas e a involução do edema das porções distais dos membros verifica-se em até seis meses²².

1.10 Intoxicação

A intoxicação pela VD é rara e é observada em lactentes e crianças jovens após a ingestão de grandes quantidades desse micronutriente (doses maiores que 240.000-300.000 UI de VD). Concentrações séricas de 25(OH)D acima de 100ng/ml-150ng/ml são consideradas tóxicas^{42,43}. Tais concentrações são associadas à hipercalcemia, hipercalcúria e, se mantidas por um longo período,

nefrocalcinose e insuficiência renal⁴³. Além disso, a intoxicação pela VD pode se manifestar com vômitos, dor abdominal, poliúria, polidipsia, constipação intestinal, calcificação ectópica, nefrolitíase e depressão do sistema nervoso central²¹.

Conclusões

Dezoito séculos separam os primeiros relatos de raquitismo e a descoberta da VD e de suas funções no organismo humano.

Apesar do avanço do conhecimento médico, a prevalência de DVD vem aumentando em todo o mundo e em todas as idades, mesmo em países com boas condições de insolação. Fatores dietéticos, comportamentais e culturais podem ajudar a explicar este fenômeno.

A falta de exposição solar e a baixa ingestão de alimentos ricos em VD estão entre os principais fatores de risco para esta deficiência.

O diagnóstico da DVD baseia-se nas manifestações clínicas e na dosagem laboratorial de marcadores, em especial, as concentrações séricas de 25(OH)D. Entretanto, sabe-se que a maioria dos casos de DVD é assintomática e a busca ativa de casos não deve ser realizada de forma sistemática, mesmo porque, os pontos de corte que definem a “deficiência bioquímica” ainda são controversos.

A administração de doses profiláticas de VD constitui-se na melhor forma de prevenção desta carência, já que não são conhecidos os limites seguros de exposição solar em humanos.

REFERENCIAS

- Prentice A, Goldberg GR, Schoenmakers I. Vitamin D across the lifecycle: physiology and biomarkers. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 500S-6S.
- Abdul-Razzaki K, Ajlony MJ, Khoursheed AM, Obeidat BA. Vitamin D deficiency among healthy infants and toddlers: A prospective study from Irbid, Jordan. *Pediatrics International* 2011;53: 839–845 doi: 10.1111/j.1442-200X.2011.03388.
- Bener A, Al-Ali M, Hoffmann GF. Vitamin D deficiency in healthy children in a sunny country: associated factors. *Int J Food Sci Nutr* 2009;60: 60-70.
- Khor GL, Chee WS, Shariff ZM, Poh BK, Arumugam M, Rahman J, Theobald HE. High prevalence of vitamin D insufficiency and its association with BMI-for-age among primary school children in Kuala Lumpur, Malaysia. *BMC Public Health* 2011;11:1-8.
- Rajakumar K, Greenspan SL, Thomas SB, Holick MF. Solar ultraviolet radiation and vitamin D. *Am J Public Health* 2007; 97:1740-8.
- Dunn PM. Francis Glisson (1597-1677) and the discovery of rickets. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1998; 78:154-55.
- Silva MJ. Breve histórico do raquitismo e da descoberta da vitamina D. *Órgão oficial da Sociedade portuguesa de reumatologia. Acta Reum Port* 2007; 32: 205-29.
- Whistler D. The rickets. *JAMA* 1968; 205: 526.
- Bland-Sutton JB. Observation on rickets in wild animals. *J Anat* 1884;18: 363-97.
- Laurens H. The physiological effects of radiation. *Physiol Rev* 1928; 8: 1-91.
- Palm TA. The geographic distribution and etiology of rickets. *Practitioner* 1890; 45:312-42.
- McCollum EV, Simmonds N, Becker JE, Shipley PG. Studies on experimental rickets. XXI. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. *J Biol Chem* 1922; 53: 293-312.
- Hess AF, Weinstock M, Helman FD. The antirachitic value of irradiated phytosterol and cholesterol. *J Biol Chem* 1925; 63: 305-9.
- Windaus A, Thiele W. Über die Konstitution des Vitamins D2. *Ann Chem* 1936; 521: 160-75.
- Lund J, DeLuca, HF. Biologically active metabolite of vitamin D3 from bone, liver, and blood serum. *J Lipid Res* 1966; 7: 739-44.
- HOLICK MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266-81.
- Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Vitamin D Deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008;122: 398-417.
- Prentice A. Vitamin D deficiency: a global perspective. *Nutr Rev* 2008; 66 (supl.2): S153-S164.
- Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1678S-88S.

20. Joshi K, Bhatia V. Vitamin D deficiency in a tropical country – treatment and prevention in children. *Indian J Pediatr* 2014;81: 84-89.
21. Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento científico de Endocrinologia. Hipovitaminose D: recomendações para o diagnóstico, tratamento e prevenção. Guia prático de atualização, 2016; 1: 1-11.
22. Shaw NJ, Mughal MZ. Vitamin D and child health: part 2 (extraskelatal and other aspects). *Arch Dis Child* 2013; 98: 368-72.
23. Moreno LA, Valtuena J, Pérez-López F, González-Gross M. Health Effects related to low vitamin D concentrations: beyond bone metabolism. *Ann Nutr Metab* 2011; 59: 22-7.
24. Hollick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116: 2062-72.
25. Nappal S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocrinol Rev* 2005; 26:662-87.
26. Battault S, Whiting SJ, Peltier SL, Sadrin S, Gerber G, Maixent JM. Vitamin D metabolism, functions and needs: from science to health claims. *Eur J Nutr* 2013; 52:429–441. DOI 10.1007/s00394-012-0430-5
27. Hollick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006; 81:353-73.
28. Hyponen E, Läärä E, Reunanen A, Järvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet*, 2001; 358:1500-03.
29. Kelly A, Brooks LJ, Dougherty S, Carlow DC, Zemel BS. A cross-sectional study of vitamin D and insulin resistance in children. *Arch Dis Child* 2011; 96: 447-52.
30. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006; 296: 2832-38.
31. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, Cerhan JR, Criswell LA, Saag KG. Women's health study. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 2004; 50(1): 72-77.
32. Litonjua AA. Vitamin D deficiency as a risk factor for childhood allergic disease and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12:179–185.
33. Karatekin G. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. *Eur J Clin Nutr* 2009;63: 473-77.
34. McNally JD, Leis K, Matheson LA, Karuananyake C, Sankaran K, Rosenberg AM. Vitamin D deficiency in young children with acute lower respiratory infection. *Pediatric Pulmonol* 2009;44: 981-88.
35. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for Health: A Global Perspective. *Mayo Clin Proc* 2013; 88(7): 720–755. doi:10.1016/j.mayocp.2013.05.01.
36. Arnsen Y, Itzhaky D, Mosseri M, Barak V, Tzur B, Agmon-Levin N, Amital H. Vitamin D Inflammatory Cytokines and Coronary Events: A Comprehensive Review. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2013; 45:236–247 doi: 10.1007/s12016-013-8356-0.
37. Rathi N, Rathi A. Vitamin D and Child Health in the 21st Century. *Indian Pediatrics* 2011; 48: 619-25.
38. Carpenter TO, Herreros F, Zhang JH, Ellis BK, Simpson C, Torrealba-Fox E, Kim GJ, Savoye M, Held NA, Cole DE. Demographic, dietary, and biochemical determinants of vitamin D status in inner-city children. *Am J Clin Nutr* 2012; 95:137-46.
39. Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellof M, Fewtrell M, Hojsak I, Mihatsch W, Molgaard C, Shamir R et al. Vitamin D in the healthy european paediatric population. ESPGHAN Committee on Nutrition. *JPGN* 2013; 56: 692-99.
40. Alonso MA, Pallavicini ZF, Rodríguez J, Avello N, Martínez-Cambor P, Santos F. Can vitamin D status be assessed by serum 25OHD in children? *Pediatr Nephrol* 2015; 30:327–332 doi: 10.1007/s00467-014-2927-z.
41. Andersson B, Swolin-eide D, Magnusson P, Albertsson-Wikland K. Vitamin D status in children over three decades – Do children get enough vitamin D? *Bone Reports* 2016;5:150-52.
42. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(7): 1911-30.
43. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(2):394–415 doi: 10.1210/jc.2015-2175.
44. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, National Academies Press, 2011.
45. Arundel P, Shaw N. Vitamin D and Bone Health: A Practical Clinical Guideline for Management in Children and Young People. National Osteoporosis Society 2015, 1-16.
46. Özkan B. Nutritional rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010; 2:137-43.

47. American Academy of Pediatrics. Fat-Soluble Vitamins. In: Kleinman RE, Greer FR, Eds. Pediatric Nutrition. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2014: 495-516.
48. Saggese G, Vierucci F, Boot AM, Czech-Kowalska J, Weber G, Camargo CA et al. Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. *Eur J Pediatr* 2015; 174:565–576. Doi: 10.1007/s00431-015-2524-6.
49. Agarwall N, Faridi MM, Aggarwal A, Singh O. Vitamin D Status of term exclusively breastfed infants and their mothers from India. *Acta Paediatr* 2010; 99:1671-74.
50. Balasubramanian S, Ganesh R. Vitamin D deficiency in exclusively breast-fed infants. *Indian J Med Res* 2008;127: 250-5.
51. Langer-Gould A, Huang S, Van Den Eeden SK, Gupta R, Leimpeter AD, Albers KB et al. Vitamin D, pregnancy, breastfeeding, and postpartum multiple sclerosis relapses. *Archives of Neurology* 2011; 68 (3): 310-13.
52. Cashman KD, Dowling KG, Skrabáková Z, Gonzalez-Cross M, Valtueña J, De Henauw S et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr* 2016;1-12.
53. Santos BR, Mascarenhas LP, Satler F, Boguszewski MC, Spritzer PM. Vitamin D deficiency in girls from South Brazil: a cross-sectional study on prevalence and association with vitamin D receptor gene variants. *BMC Pediatrics* 2012; 12:62.
54. Oliveira R, Novaes JF, Azeredo LM, Candido AP, Leite IC. Association of vitamin D insufficiency with adiposity and metabolic disorders in Brazilian adolescents. *Public Health Nutrition* 2013; 17(4): 787–794 doi:10.1017/S1368980013001225.
55. Sociedade Brasileira de Pediatria. Documento científico. Deficiência de vitamin D em crianças e adolescentes. Departamento de Nutrologia, 2014.
56. Au LE, Rogers GT, Harris SS, Dwyer JT, Jacques PF, Satchek JM. Associations of vitamin D intake with 25-hydroxyvitamin D in overweight and racially/ ethnically diverse US children. *J Acad Nutr Diet* 2013; 113(11): 1511-6.
57. Brito A, Cori H, Olivares M, Mujica FM, Cediell G, López RD. Less Than Adequate Vitamin D Status and Intake in Latin America and the Caribbean: a Problem of Unknown Magnitude. *Food Nutr Bull* 2013; 34 (1): 52-64.
58. Bueno MB, Fisberg RM, Maximino P, Rodrigues GP, Fisberg M. Nutritional risk among Brazilian children 2 to 6 years old: a multicenter study. *Nutrition*. 2013;29:405-10.
59. American Academy Dermatology. Position Statement on Vitamin D, 2010:2-4.
60. Wacker M, Holick MF. Sunlight and vitamin D. *Derm Endocrinol* 2013; 5: 51-108.

Recebido em 07/07/2015
Revisado em 10/02/2016
Aceito em 20/02/2016

Autor Correspondente:
Ane Cristina Fayão Almeida
e-mail: *anecristina@usp.br*
Av Bandeirantes, 3900 - Ribeirão Preto - SP

Quadro 1 - Pontos de corte das concentrações séricas de 25(OH)D (ng/ml) para definição dos quadros de suficiência, insuficiência e deficiência segundo diferentes critérios

<i>Status</i>	<i>American Academy of Pediatrics (2008)</i>	<i>Endocrine Society Clinical Practice Guideline (2011)</i>	<i>Global Consensus for Nutritional Rickets (2016) e IOM (2011)</i>
Insuficiência	16 a 20	21 a 29	12 a 20
Deficiência	<15	≤20	<12
Suficiência	21 a 100	30 a 100	>20

Quadro 2 - Três esquemas de tratamento da DVD.

Crítérios	Esquema
<i>Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets</i> ⁴⁴	<1 ano de idade: 2000 UI/dia por 12 semanas >1 a 12 anos de idade: 3000UI/dia a 6000UI/dia por 12 semanas >12 anos: 6000 UI/dia por 12 semanas
<i>Endocrine Society Clinical Practice Guidelines</i> ⁴²	Indivíduos até 18 anos de idade: 2000UI/dia por 8 a 12 semanas
<i>British National Formulary for children</i> ²²	0 a 6 meses: 3000UI/dia por 8 semanas 6 meses a 12 anos: 6000UI/dia por 8 semanas >12 anos: 9000UI/dia por 8 semanas