

Documentos Científicos

Departamentos Científicos

Sociedade Brasileira de Pediatria

Documentos Científicos

Documentos Científicos
Departamentos Científicos
Sociedade Brasileira de Pediatria
Outubro 2014

Deficiência de vitamina D em crianças e adolescentes

Departamento de Nutrologia - Sociedade Brasileira de Pediatria
Gestão 2013-2015

Presidente: Roseli Oselka Saccardo Sarni (SP)
Secretária: Maria Arlete Meil Schimith Escrivão (SP)
Conselho Científico
Christiane Araujo Chaves Leite (CE)
Elza Daniel de Melo (RS)
Fernanda Luisa Ceragioli Oliveira (SP)
Jocemara Gurmini (PR)
Virgínia Resende Silva Weffort (MG)

1. Introdução

A vitamina D não é uma vitamina no sentido estrito, mas, sim, um pró-hormônio (secosteroide).

Há duas formas disponíveis com diferenças estruturais: a vitamina D2 (ergocalciferol), que tem uma dupla ligação entre os carbonos 22 e 23 e um grupo metil no carbono 24, e a vitamina D3 (colecalfiferol), que apresenta uma ligação simples entre os carbonos 22 e 23 e não possui grupo metil no carbono 24 ¹.

A vitamina D2 é derivada de plantas e fungos. A vitamina D3 é sintetizada por animais (p.ex. peixes, aves e vertebrados) e na pele humana a partir do 7 dehidrocolesterol (7-DHC), por ação dos raios ultravioleta (UVB), a um comprimento de onda de 300 ± 5 nm, pela exposição ao sol. Está presente na natureza, como na gordura de peixes marinhos. Com a exposição adicional aos raios UVB, a pré-vitamina D3 também pode ser enzimaticamente convertida em produtos inativos (lumisterol e taquisterol), o que regula a produção de vitamina D3, prevenindo a intoxicação a partir da exposição solar prolongada ^{2,3}.

Quantidades inferiores a 10% são provenientes de fontes dietéticas. A vitamina D é absorvida no intestino delgado, na dependência da presença de gordura na dieta, e excretada predominantemente pela bile. No fígado ocorre a primeira hidroxilação, com a participação da enzima 25-hidroxilase, para formar a 25-hidroxivitamina D (25-OH-D), principal forma circulante da vitamina D. A seguir, é transportada para o rim e sofre nova hidroxilação, por ação da enzima 1α -hidroxilase, gerando a forma biologicamente ativa do hormônio 1,25 dihidroxivitamina D (1,25-OH₂-D) - calcitriol. O 1,25-OH₂-D aumenta as concentrações séricas de cálcio e fósforo por estimular a absorção destes minerais no intestino delgado, por mobilizar cálcio do osso e pela reabsorção de cálcio nos túbulos renais distais. O aumento nas concentrações de cálcio e vitamina D levam a uma redução na produção do paratormônio (PTH) ⁴.

Recentes evidências sugerem que a vitamina D pode ter ações, além da manutenção da saúde óssea e da regulação do metabolismo do cálcio e fósforo, tais como a modulação do risco de doenças cardíacas, neoplasias, esclerose múltipla, obesidade, asma e diabetes tipo 1. No entanto, o *Institute of Medicine* considera

Departamentos Científicos

Sociedade Brasileira de Pediatria

Documentos Científicos

tais evidências ainda inconclusivas e que a verdadeira relação causa-efeito ainda precisa ser comprovada, especialmente na faixa etária pediátrica ⁵.

Poucos alimentos contêm vitamina D, entre eles, óleo de fígado de peixe, peixes como sardinha, salmão e atum, gema de ovo e fígado.

2. Avaliação do estado nutricional relativo à vitamina D

O melhor indicador do estado nutricional relativo à vitamina D é a concentração sérica de 25-OH-D, a qual reflete a absorção a partir da dieta e do uso de suplementos e a síntese pela pele. Pode haver variação nas concentrações séricas na dependência do método empregado ⁶. A concentração varia conforme a pigmentação da pele, a região geográfica (latitude e altitude), as estações do ano, o uso de roupas e de protetor solar, a poluição e as fontes alimentares. Outros exames potencialmente úteis incluem as concentrações séricas de cálcio, fósforo e fosfatase alcalina. A Academia Americana de Pediatria, o *Institute of Medicine* e a Sociedade Brasileira de Pediatria consideram deficiência quando as concentrações de 25-OH-D estão abaixo de 50 nmol/L (20 ng/mL), independentemente do método laboratorial empregado^{1,5}.

O 1,25-OH₂-D, forma ativa, não é indicado para avaliação do estado nutricional relativo à vitamina D, tendo em vista sua meia-vida curta e o fato de não ser regulado pela ingestão desta vitamina, mas, sim, por outros fatores como o paratormônio (PTH) ⁶. Assim, as concentrações de 1,25-OH₂-D podem ser normais ou mesmo elevadas na deficiência de vitamina D, devido a um hiperparatireoidismo secundário.

As manifestações clínicas da deficiência de vitamina D são relacionadas ao metabolismo do cálcio e podem demorar meses para aparecer na dependência da velocidade de crescimento da criança, do grau de deficiência desta vitamina e do conteúdo de cálcio na dieta. Hipocalcemia, hipofosfatemia, tetania, osteomalacia e raquitismo são os achados mais comuns.

O diagnóstico de raquitismo é feito com base na anamnese e nas manifestações clínicas, tais como, comprometimento do crescimento ponderoestatural, atraso no desenvolvimento motor, palidez, irritabilidade, sudorese, crânio tabes, fronte olímpica, atraso no fechamento das fontanelas, irregularidades na erupção dentária, alargamento das junções condrocósteais (rosário raquítico), cintura diafragmática (sulco de Harrison), deformidades torácicas, alargamento epifisário (principalmente punho e tornozelo), encurvamento da diáfise (Ex. *genu varum*), fraturas (principalmente galho verde), e é confirmado por métodos bioquímicos e de imagem (radiológicos). A deficiência de vitamina D com apresentação clínica de convulsões ou tetania, por hipocalcemia, é mais frequente em lactentes e adolescentes, em períodos de crescimento acelerado. O PTH é geralmente elevado no raquitismo associado à deficiência de vitamina D ¹.

São considerados grupos de risco para deficiência: crianças amamentadas ao seio sem suplementação/exposição solar adequada, com pele escura, limitada exposição ao sol e necessidade de rigorosa fotoproteção, com má-absorção de gorduras, insuficiência renal e síndrome nefrótica ou em uso de drogas como rifampicina, isoniazida e anticonvulsivantes (fenitoína e fenobarbital). Na obesidade ocorre sequestro de parte da vitamina D no tecido adiposo, no entanto, ainda não é claro se esta redistribuição tem impacto na mineralização óssea ⁴. Apenas nesses grupos de risco e nos casos suspeitos de deficiência há necessidade de avaliar as concentrações séricas de 25-OH-D, não devendo o exame ser incluído de forma indiscriminada na rotina de atenção à criança.

A tabela 1 mostra as alterações bioquímicas dos diferentes estágios da deficiência de vitamina D.

Tabela 1. Alterações bioquímicas nos diferentes estágios da deficiência de vitamina D

Deficiência de vitamina D	Cálcio plasmático	Fósforo plasmático	Fosfatase alcalina	PTH	25-OH-D	1,25-OH ₂ D	Alterações radiológicas
Leve	normal ou ↓	normal ou ↓	↑	↑	↓	normal	Osteopenia
Moderada	normal ou ↓	↓	↑↑	↑↑	↓↓	↑	Alterações raquíticas moderadas

Documentos Científicos

Grave	↓↓	↓↓	↑↑↑	↑↑↑	↓↓↓	normal, ↓ ou ↑	Alterações raquíticas graves
-------	----	----	-----	-----	-----	----------------	------------------------------

↓ (diminuído), ↑ (aumentado)

Fonte: Adaptado de Misra et al., 2008.

3. Prevenção

Em 2011, o *Institute of Medicine* aumentou a recomendação de vitamina D, estabelecendo um valor de referência (*adequate intake*) de 400 UI/dia até um ano de idade e de 600 UI/dia (RDA) para crianças de 1 a 18 anos de idade. A concentração de vitamina D no leite materno é de aproximadamente 22 UI/litro e nas fórmulas infantis de cerca 10 mg/L (400 UI/litro).

O DC de Nutrologia da SBP recomenda a suplementação profilática de 400 UI/dia a partir da primeira semana de vida até os 12 meses, e de 600 UI/dia dos 12 aos 24 meses, inclusive para as crianças em aleitamento materno exclusivo, independentemente da região do país. Para os recém-nascidos pré-termo, a suplementação oral de vitamina D (400 UI/dia) deve ser iniciada quando o peso for superior a 1500 g e houver tolerância plena à nutrição enteral⁷. Nos grupos de risco, descritos no tópico avaliação do estado nutricional relativo à vitamina D, recomenda-se a dose mínima diária de 600 UI, monitorando as concentrações séricas de 25-OH-D, sempre que possível, e, se necessário, reajustando a dose.

Em relação à duração da exposição ao sol, em 1985, Specker et al relataram que 30 minutos de exposição solar semanal (ou 6 a 8 minutos por dia, três vezes por semana) para lactentes apenas com fraldas, no primeiro ano de vida, ou de 2 horas semanais (17 minutos por dia) em lactentes com vestimentas (apenas face e mãos expostas), sem chapéu, assegurariam concentrações de vitamina D > 27,5 nmol/L (11 ng/mL) em Cincinnati, Ohio⁸.

A Sociedade Brasileira de Pediatria adota essa preconização, tendo em vista a inexistência de estudos em nosso meio. Crianças e adolescentes devem ser estimulados à prática de atividades ao ar livre e ao consumo regular de alimentos fonte de vitamina D.

Com respeito ao horário de exposição ao sol, cabe salientar que, antes das 10 e após as 15 horas, o ângulo de incidência é mais oblíquo, semelhante ao que ocorre no inverno, e, por isso, pouca vitamina D₃ é sintetizada pela pele. Por outro lado, a exposição ao sol no período das 10 às 15 horas pode ser associada ao aumento no risco de câncer de pele. Em vista disso, a suplementação de vitamina D é altamente recomendável⁹.

Tecnicamente, filtros solares não impedem completamente a produção cutânea de vitamina D. O número do fator de proteção solar (FPS) permite estimar a fração de raios UVB que penetra a pele (1/FPS). Por exemplo, um filtro solar com FPS 30 permite que 1/30 ou 3,3% dos raios UV perpassem a pele. Por outro lado, os filtros solares raramente são aplicados nos níveis testados de proteção, 2 mg/cm², sendo comumente empregados na concentração de 0,5 mg/cm². Um filtro solar com FPS 16 é reduzido para FPS 2 na concentração de 0,5 mg/cm². Norval et al. concluíram que o uso de filtros solares pode, sim, reduzir significativamente a produção de vitamina D sob condições de estrita fotoproteção (> 2 mg/cm²), mas o uso habitual não resulta em insuficiência de vitamina D, especialmente devido à aplicação inadequada (inferior a 2 mg/cm²) praticada pela maior parte dos indivíduos^{10,11}. Mais do que o filtro solar, o comportamento de fotoproteção pode contribuir para a insuficiência de vitamina D (p.ex. evitar ao máximo a exposição ao sol, utilizar mangas longas e bonés, entre outros).

4. Tratamento

As doses séricas de 25(OH)D abaixo de 20 ng/ml (50 nmol/litro) são consideradas deficiência de vitamina D². O tratamento deve ser realizado para todos os indivíduos com concentrações séricas baixas, sejam

Departamentos Científicos

Sociedade Brasileira de Pediatria

Documentos Científicos

eles sintomáticos ou não, e consiste na suplementação de vitamina D, em doses diárias ou semanais, combinada com a suplementação de cálcio quando este não for suprido pela dieta.

Apesar da controvérsia sobre o tipo de formulação a ser utilizado no tratamento e na prevenção da deficiência de vitamina D, a Sociedade Americana de Endocrinologia recomenda o uso tanto da vitamina D2 (ergocalciferol) quanto da D3 (colecalfiferol), visto que ambas foram consideradas eficientes para manter os níveis séricos adequados de 25-OH-D¹².

É possível o tratamento ser feito com altas doses de vitamina D, por menor período de tempo e com repetições a cada 3 meses. Neste caso, deve-se tomar cuidado com o propilenoglicol encontrado em algumas preparações orais de vitamina D, que pode ser tóxico em altas doses¹³.

As formas de tratamento da deficiência de vitamina D estão na tabela 2 e algumas formulações comerciais existentes no Brasil, na tabela 3.

Tabela 2. Tratamento da deficiência de vitamina D^{2,4,14,15}

Tratamento com dose diária
<ul style="list-style-type: none">• Menores de 1 mês : 1.000UI/dia por 2-3 meses.• Entre 1-12 meses: 1.000 a 5.000UI/dia por 2-3 meses.• Maiores de 12 meses: 5.000UI/dia por 2-3 meses. Manutenção: 400 -1.000 UI/dia.
Tratamento com dose semanal
0-1 ano: <ul style="list-style-type: none">• Tratamento: 50.000 UI uma vez por semana por 6 semanas até atingir concentrações séricas de 25-OH-D superiores a 30ng/ml.• Manutenção: 400-1000UI/dia. 1-18 anos: <ul style="list-style-type: none">• Tratamento: 50.000 UI uma vez por semana por 6 semanas até atingir concentrações séricas de 25-OH-D superiores a 30ng/ml.• Manutenção: 600-1000UI/dia.
Tratamento com altas doses
<ul style="list-style-type: none">• Tratamento: 100.000-600.000UI por 1-5 dias, podendo ser repetida a cada 3 meses.• Manutenção: 400-1000 UI/dia ou 50.000 UI oral semanalmente por 8 semanas (adolescentes e adultos).

Tabela 3. Suplementos medicamentosos contendo vitamina D

Medicamento	Empresa	Apresentação
D-Fort	Marjan	Cápsula gelatinosa 1 cápsula=230mg=200UI
DePura (colecalfiferol)	Sanofi-Aventis	Solução oral 5600UI/ml 1gt=220UI
DePura Kids (colecalfiferol)	Sanofi-Aventis	Solução oral 5600UI/ml 1gt=200UI
Vitamina D3 (colecalfiferol)	Biovea	Minicápsulas 1cápsula=2.000UI
DeSol (colecalfiferol)	Apsen	Solução oral 1gt=200UI

Documentos Científicos

Addera D3 (colecalfiferol)	Farmasa	Solução oral 1gt=132 UI
Addera D3 (colecalfiferol)	Farmasa	Comprimido revestido 10mg=1.000UI 70mg=7.000UI 500mg=50.000UI
Ad-til (colecalfiferol e acetato de retinol)	Takeda Pharma	Solução oral 1gt=1250UI vitamina A e 250UI vitamina D

5. Monitoramento

Uma vez que o tratamento seja iniciado, a dosagem sérica de vitamina D na forma de 25-OH-D deve ser feita a cada 3 meses, até que os valores adequados sejam atingidos. Exames complementares incluem cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e magnésio. No caso de raquitismo, a dosagem de PTH e a realização de raio x de crânio e ossos longos são necessários (tabela 3).

Tabela 3. Exames para monitoramento ⁴

- 1 mês: cálcio, fósforo e fosfatase alcalina.
- 3 meses: cálcio, fósforo, magnésio, fosfatase alcalina, 25-OH-D, PTH, razão cálcio urinário/creatinina, radiografia no caso de alterações ósseas iniciais.
- A cada 3 meses até níveis séricos normais: 25-OH-D.

Os pacientes que apresentam baixa ingestão de cálcio deverão ser suplementados. O citrato e o carbonato são as formas mais comuns de suplementação de cálcio. O carbonato de cálcio é a forma mais efetiva e deve ser ingerida com a refeição para garantir ótima absorção. O citrato de cálcio pode ser ingerido sem o alimento, é a primeira opção para pacientes com acloridria ou em uso de bloqueador H2 e inibidor de bomba de prótons, uma vez que o carbonato necessita do meio ácido para a sua absorção. O lactato e o gluconato de cálcio são menos absorvidos.⁸ O máximo do elemento cálcio por dose deve ser 500mg e o limite superior tolerado, 2500mg/dia, para maiores de 1 ano (tabela 4).

Tabela 4. Recomendações de cálcio para crianças e adolescentes (*Recommended Dietary Allowance - RDA and Adequate Intake - AI*) ⁵

Faixa etária	Recomendação
Lactentes	
0-6 meses	200 mg/dia*
6-12 meses	260 mg/dia*
Crianças/Adolescentes	
1-3 anos	700 mg/dia
4-8 anos	1000 mg/dia
9-13 anos	1300 mg/dia
14-18 anos	1300 mg/dia

*AI

Fonte: *Institute of Medicine* (DRI – Dietary Reference Intakes), 2011

6. Toxicidade¹⁶

Departamentos Científicos

Sociedade Brasileira de Pediatria

Documentos Científicos

A Sociedade Americana de Endocrinologia define intoxicação quando a 25-OH-D sérica encontra-se acima de 100 ng/mL (250 nmol/L). As principais manifestações de intoxicação por vitamina D são hipercalcemia, levando à depressão do sistema nervoso central e calcificação ectópica, e hipercalciúria, acarretando nefrocalcinose e nefrolitíase. O limite máximo (*upper limit* - UL) ou a dose máxima diária de ingestão, que possivelmente não ocasiona risco, é de 1000 UI/dia (0 a 6 meses), 1500 UI/dia (6 a 12 meses), 2500 UI/dia (1 a 3 anos), 3000 UI/dia (4 a 8 anos) e 4000 UI/dia (> 9 anos). A UL sinaliza que ingestão superior a esse alvo começa a impor riscos.

7. Recomendações

- para recém-nascidos a termo, recomenda-se suplementação medicamentosa profilática de 400 UI de vitamina D/dia, a partir da primeira semana de vida até os 12 meses, e de 600 UI/dia dos 12 aos 24 meses, inclusive para lactentes em aleitamento materno exclusivo, independentemente da região do país;
- para recém-nascidos pré-termo, recomenda-se suplementação profilática oral de vitamina D (400 UI/dia), que deve ser iniciada quando o peso for superior a 1500 g e houver tolerância plena à nutrição enteral;
- por ausência de consenso na literatura em relação à exposição solar segura e necessária para se atingir concentrações séricas adequadas de vitamina D em lactentes, suplementação medicamentosa profilática é sempre recomendada;
- crianças e adolescentes devem ser incentivados para a adoção de hábitos alimentares saudáveis e estilo de vida adequado, incluindo o consumo de alimentos fonte de vitamina D (p.ex. peixes marinhos) e a prática de atividades ao ar livre associada à exposição solar segura;
- para crianças e adolescentes pertencentes aos grupos de risco, descritos acima, recomenda-se a dose mínima diária de 600 UI com monitoramento periódico e reajuste quando necessário;
- o tratamento deve ser iniciado em situações de deficiência (concentrações séricas de 25-OH-D inferiores a 20 ng/mL), independentemente da presença de sintomas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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.
2. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(7):1911-30.
3. Kannan S, Lin HW. Photoprotection and vitamin D: a review. *Photodermatol Photoimmunol* 2014; 30:137-45.
4. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M; Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008; 122:398-417.
5. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press; 2011.
6. Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellof M, Fewtrell M, Hojsak I, Mihatsch W, Molgaard C, Shamir R, Turck D, van Goudoever J; ESPGHAN Committee on Nutrition. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56:692-701.
7. Abrams SA; Committee on Nutrition. Calcium and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants. *Pediatrics* 2013; 131:e1676-83.
8. Specker BL, Valanis B, Hertzberg V, Edwards N, Tsang RC. Sunshine exposure and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in exclusively breast-fed infants. *J Pediatr* 1985; 107:372-6.
9. Wacker M, Holick MF. Sunlight and vitamin D. *Dermato-Endocrinol* 2013; 5:51-108.
10. Norval M, Wulf HC. Does chronic sunscreen use reduce vitamin D production to insufficient levels. *Br J Dermatol* 2009; 161:732-36.
11. Kannan S, Lim HW. Photoprotection and vitamin D: a review. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2014; 30:137-45.
12. Sayers A, Fraser WD, Lawlor DA, Tobias JH. 25-Hydroxyvitamin-D(3) levels are positively related to subsequent cortical bone development in childhood: findings from a large prospective cohort study. *Osteoporos Int* 2012;23:2117-28.
13. Shah BR, Finberg L. Single-day therapy for nutritional vitamin D-deficiency rickets: a preferred method. *J Pediatr* 1994;125(3):487-90.
14. Hochberg Z, Bereket A, Davenport M, et al. Consensus development for the supplementation of vitamin D in childhood and adolescence. *Horm Res* 2002;58(1):39-51.
15. Lee JY, So TY, Thackray J. A review on vitamin D deficiency treatment in pediatric patients. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2013; 18(4):277-91.

Departamentos Científicos

Sociedade Brasileira de Pediatria

Documentos Científicos

16. Vogiatzi MG, Jacobson-Dickman E, DeBoer MD, and Therapeutics Committee of the Pediatric Endocrine Society. Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: a review of current literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:1132-41.

Departamentos Científicos

Sociedade Brasileira de Pediatria