UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE PUERICULTURA E PEDIATRIA

ANE CRISTINA FAYÃO ALMEIDA

Concentrações séricas de vitamina D em lactentes saudáveis

RIBEIRÃO PRETO

2017

ANE CRISTINA FAYÃO ALMEIDA

Concentrações séricas de vitamina D em lactentes saudáveis

Tese de doutorado apresentada à Faculdade de
Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de
São Paulo para obtenção do título de Doutor em
Ciências no programa de pós graduação *strictu
sensu*

Área de concentração: Saúde da Criança e do
Adolescente

Orientador: Prof. Dr. Ivan Savioli Ferraz

**Ribeirão Preto
2017**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Almeida, Ane Cristina Fayão

Concentrações séricas de vitamina D em lactentes saudáveis, 2017.

95p.: il.; 30 cm

Tese de doutorado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Saúde da criança e do adolescente.

Orientador: Ferraz, Ivan Savioli.

1. Lactente. 2. Banho de sol. 3. Vitamina D. 4. Deficiência de vitamina D.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: ALMEIDA, Ane Cristina Fayão

Título: Concentrações séricas de vitamina D em lactentes saudáveis

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de
Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências no
Programa de pós-graduação *strictu sensu* "Saúde da
Criança e do adolescente"

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Dedico este trabalho a meus pais,
irmãos e minha querida vovó Ilda (*in
memorian*)

AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente todos os dias a Deus pelo ingresso no doutorado e pela oportunidade de trabalhar com pessoas maravilhosas, saúde, disposição, coragem para enfrentar desafios e fé para superar todas as dificuldades nestes anos do curso. É realmente um sonho realizado.

Ao meu orientador, prof. Dr. Ivan, não há palavras para expressar minha gratidão por tudo que o senhor fez por mim. Foram anos de muito aprendizado que me enriqueceram profissionalmente e que serão de extrema importância para minha futura carreira de docente. Obrigada pela compreensão, paciência, incentivo e dedicação durante todos os dias deste trabalho.

A minha querida e amada mãe por todas as inúmeras vezes que precisei de ti e a senhora me estendeu a mão, me apoiou incondicionalmente e apesar da distância e da saudade, sempre caminhou comigo em busca desse sonho.

A minha irmã Cristiane, eterna gratidão pelo seu apoio nos momentos em que estive doente, pelo carinho e amizade ao longo desta jornada. Deus a abençoe.

Aos meus irmãos Jefferson e Eduardo, pelo apoio, carinho e torcida.

Ao meu pai, pelo apoio, carinho e torcida.

Aos meus tios Cecília e Naves, como vocês são especiais para mim. Quantas vezes que precisei e vocês me ajudaram incansavelmente. Eterna gratidão pelo apoio, carinho, amizade e torcida em todos os dias desta jornada.

Aos meus primos e madrinha Luciane, pelo carinho, apoio e torcida.

Aos meus filhos de 4 patas, não poderia esquecer-lhes, afinal, nos momentos de dificuldades e desafios, vocês me trouxeram a felicidade e a paz que precisava.

Aos meus amigos e amigas, pela amizade, compreensão, apoio e torcida.

Ao longo desta caminhada, conheci pessoas que marcaram a minha vida de uma maneira maravilhosa. Ao prof. Dr. Carlos Alberto, profa. Dra. Jacqueline Monteiro e à minha querida chefe Tereza, agradeço por cada ensinamento e amizade. Vocês acreditaram em mim e em minhas capacidades; fizeram-me uma pessoa melhor. Obrigada!

A equipe do laboratório de Endocrinologia do HC-FMRP, em especial à Marta e prof. Dr. José Francisco, pelo auxílio nas dosagens laboratoriais.

A equipe do laboratório de Bioquímica do HC-FMRP, pelo auxílio nas dosagens laboratoriais.

A equipe da Unidade de Pesquisa Clínica (UPC), em especial à Fúlvia e Mário que me auxiliaram diariamente durante todo o período de coleta e dosagens laboratoriais. Obrigada pelo carinho, apoio e amizade.

A equipe de enfermagem das Unidades Básicas de Saúde participantes do estudo, minha eterna gratidão pelo apoio, dedicação, torcida e amizade ao longo do período de coleta dos dados.

Ao estatístico Davi, pelas incansáveis orientações quanto às análises estatísticas.

As mães e lactentes participantes desta pesquisa, eterna gratidão pelo apoio e compreensão. Sem vocês, este trabalho não seria concretizado.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela concessão da bolsa de doutorado e pelo apoio financeiro para realização desta pesquisa.

A todos que diretamente e indiretamente me ajudaram na concretização deste sonho.

“Mentalize um futuro para sua vida e não pare até chegar lá.”

Autor desconhecido

RESUMO

ALMEIDA, A.C.F. **Concentrações séricas de vitamina D em lactentes saudáveis.** 2017. 95f. Tese (Doutorado em Ciências no departamento de Pediatria) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2017.

Introdução: Uma elevada prevalência de deficiência de vitamina D (DVD) em crianças tem sido observada em todo o mundo, mas poucos são os estudos com relação ao estado nutricional da vitamina D (VD) em lactentes saudáveis. A principal causa da deficiência em crianças saudáveis é o aleitamento materno sem suplementação e a falta ou insuficiência de exposição solar. **Objetivos:** Determinar as concentrações séricas de VD e verificar sua associação com concentrações de paratormônio (PTH), fosfatase alcalina (FA), cálcio (Ca), fósforo (P) e albumina e uso da suplementação de VD em lactentes saudáveis com idades entre ≥ 6 e ≤ 24 meses atendidos em duas Unidades Básicas de Saúde do município de Ribeirão Preto, SP, Brasil. **Métodos:** Estudo transversal, observacional e analítico em que foram determinadas as concentrações séricas de 25 (OH)D, PTH, FA, Ca, P e albumina de 155 lactentes saudáveis. Informações sobre exposição solar, aspectos sociodemográficos das mães e características clínico-nutricionais dos lactentes foram obtidas por entrevistas com os responsáveis dos lactentes. Concentrações séricas de 25(OH)D maiores que 20ng/ml foram consideradas adequadas, entre 12 a 20ng/ml insuficientes e < 12 ng/ml deficientes. **Resultados:** Dez lactentes (6,5%, Intervalo de Confiança 95% 3,5-11,4) apresentaram insuficiência de VD e nenhum apresentou DVD. Nenhuma alteração nas concentrações séricas de P, Ca e albumina foram detectadas. Apenas um lactente apresentou aumento nas concentrações séricas de PTH e 35,5% dos lactentes apresentaram FA elevada, porém nenhum apresentou DVD ou insuficiência de VD. Não foram encontradas associações entre as concentrações séricas de 25(OH)D e as de FA, Ca e albumina. Houve associação entre concentrações séricas de 25(OH)D e PTH mesmo após ajuste para sexo, idade e Índice de Massa Corporal; também foi observada associação entre concentrações séricas de 25(OH)D e P apenas após o ajuste pelas covariáveis. Não foram verificadas associações entre insuficiência de VD, exposição solar e suplementação de VD. **Conclusões:** Uma baixa prevalência de concentrações insuficientes de 25(OH)D foi observada. Não foram encontradas associações entre as concentrações séricas de 25(OH)D e PTH, FA, Ca, P e albumina. Da mesma forma, não foram encontradas associações entre de concentrações séricas de 25(OH)D, exposição solar e suplementação de VD.

Palavras-chave: Lactente. Banho de sol. Vitamina D. Deficiência de vitamina D.

ABSTRACT

ALMEIDA, A.C.F. **Serum vitamin D concentrations in healthy infants.** 2017. 95f. Doctoral thesis (Doctorate degree in Sciences in the Department of Pediatrics) - Medical School of Ribeirão Preto, University of São Paulo, 2017.

Introduction: A high prevalence of vitamin D deficiency (VDD) in children has been observed worldwide, but there are few studies on the nutritional status of vitamin D (VD) in healthy infants. The main cause of deficiency in healthy children is breastfeeding without supplementation and lack or insufficiency of sun exposure. **Objective:** To determine serum concentrations of VD and verify its association with parathyroid hormone (PTH) levels and use of VD supplementation in healthy infants aged ≥ 6 to ≤ 24 months attended at two Basic Health Units in Ribeirão Preto city, São Paulo, Brazil. **Methods:** A cross-sectional, observational and analytical study was performed in which were determined serum concentrations of 25 (OH) D, PTH, alkaline phosphatase (AP), calcium (Ca), phosphorus (P) and albumin of 155 healthy infants. Information of sun exposure, sociodemographic aspects of mothers and clinical and nutritional characteristics of infants were obtained through interviews with responsible for infants. Serum concentrations of 25(OH)D greater than 20ng / ml were considered adequate, between 12 to 20ng / ml insufficient and <12ng/ml, deficient. **Results:** Ten infants (6.5%, 95% Confidence Interval 3.5-11.4) presented VD insufficiency and none presented DVD. Only one infant had an increase in PTH serum concentrations and 35.5% of infants had high AP but none presented DVD or VD insufficiency. No changes in serum P, Ca and albumin concentrations were detected. No associations were found between serum concentrations of 25 (OH) D and AP, Ca and albumin. There was an association between serum concentrations of 25(OH)D and PTH even after adjusting for sex, age and body mass index; an association between serum concentrations of 25(OH)D and P was observed only after adjustment for covariates. There were no associations between VD insufficiency, sun exposure and VD supplementation. **Conclusions:** A low prevalence of insufficient concentrations of 25 (OH)D was observed. No associations were found between serum concentrations of 25 (OH)D and PTH, FA, Ca, P and albumin. Likewise, no associations were found between serum concentrations of 25 (OH)D, sun exposure and VD supplementation.

Keywords: Infant. Sunbathing. Vitamin D. Vitamin D deficiency.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Processo de seleção de mães e lactentes saudáveis atendidos em duas Unidades Básicas de Saúde de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, 2014-2015	46
Figura 2 - Correlação entre concentrações séricas de VD e PTH em lactentes saudáveis atendidos em duas Unidades Básicas de Saúde de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, 2014-2015	57
Figura 3 – Comparação entre médias das concentrações séricas de 25(OH)D em relação ao volume de fórmula ingerido em lactentes saudáveis atendidos em duas Unidades Básicas de Saúde de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, 2014- 2015.....	61

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Prevalência de DVD em lactentes, crianças e adolescentes no mundo.....	21
Quadro 2 – Prevalência de DVD em crianças e adolescentes no Brasil.....	24
Quadro 3 – Diagnóstico e pontos de corte das concentrações séricas de 25(OH)D em ng/ml	30
Quadro 4 – Fontes alimentares de vitamina D	33
Quadro 5 – Ingestão de VD recomendada pelo IOM (2011) e ESCPG (2011) para lactentes e crianças para prevenção da DVD.....	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características sociodemográficas das mães e clínico-nutricionais de lactentes saudáveis (n=155) atendidos em duas Unidades Básicas de Saúde de Ribeirão Preto, SP, Brasil, 2014-2015	53
Tabela 2 – Exposição solar de lactentes saudáveis (n=155) atendidos em duas Unidades Básicas de Saúde de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, 2014-2015	54
Tabela 3 – Concentrações séricas de 25(OH)D, paratormônio, cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e albumina de lactentes saudáveis atendidos em duas Unidades Básicas de Saúde de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, 2014-2015	56
Tabela 4 – Comparação entre as médias das concentrações de 25(OH)D em relação às estações do ano, idade, peso ao nascer e concentrações séricas de fósforo e fosfatase alcalina em lactentes saudáveis atendidos em duas Unidades Básicas de Saúde de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, 2014-2015	58
Tabela 5 – Comparação entre as médias das concentrações de 25(OH)D em relação ao sexo, renda familiar, uso de VD em gotas, protetor solar, estado nutricional, horário e tempo de exposição solar e vigência de aleitamento materno em lactentes saudáveis atendidos em duas Unidades Básicas de Saúde de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, 2014-2015.....	59
Tabela 6 – Frequências e razões de prevalências referentes à associação entre exposição solar, suplementação de VD e insuficiência de VD em lactentes saudáveis atendidos em duas Unidades Básicas de Saúde de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, 2014-2015	62

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

UV	Ultravioleta
UI	Unidades Internacionais
UVB	Ultravioleta B
VD	Vitamina D
25(OH)D	25-hidroxi-vitamina D
DVD	Deficiência de vitamina D
PTH	Paratormônio
Ca	Cálcio
P	Fósforo
FA	Fosfatase alcalina
AI	<i>Adequate Intake</i>
RDA	Recommended Dietary Allowance
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CSE	Centro Saúde Escola
CMSC	Centro Médico Social Comunitário
UPC	Unidade de Pesquisa Clínica
HCRP	Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto
SM	Salário mínimo
IMC	Índice de Massa Corporal
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
ESCPG	<i>Endocrine Society Clinical Practice Guideline</i>
IOM	<i>Institute of Medicine</i>
EUA	Estados Unidos da América
FMRP	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto
USP	Universidade de São Paulo
SP	São Paulo
IC	Intervalo de confiança
DBP	<i>Vitamin D binding protein</i>
VDR	<i>Vitamin D receptor</i>
AAP	<i>American Academy of Pediatrics</i>
DEM	Dose eritematosa mínima
d.C.	Depois de Cristo
a.C.	Antes de Cristo
h	Horas
min	Minutos
sem	semana

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	18
1.1	BREVE HISTÓRICO DA VITAMINA D E DE SUA DEFICIÊNCIA	18
1.2	PREVALÊNCIA DE DVD NO BRASIL E NO MUNDO.....	21
1.3	O METABOLISMO E A FISIOLOGIA DA VITAMINA D	24
1.4	AÇÕES EXTRA ESQUELÉTICAS DA VITAMINA D	26
1.4.1	Vitamina D e câncer	26
1.4.2	Vitamina D, Diabetes Melitus tipo 1 e resistência insulínica.....	27
1.4.3	Vitamina D e doenças autoimunes	27
1.4.4	Vitamina D e doenças infecciosas e respiratórias	28
1.4.5	Vitamina D e proteção cardiovascular	28
1.4.6	Vitamina D e doenças neurológicas	28
1.4.7	Vitamina D e baixo peso ao nascer	29
1.5	DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D: DEFINIÇÃO, DIAGNÓSTICO E FATORES DE RISCO	29
1.5.1	Definição.....	29
1.5.2	Diagnóstico	31
1.5.3	Fatores de risco para DVD em lactentes	32
1.5.3.1	Diminuição da síntese cutânea de VD.....	33
1.5.3.2	Diminuição da transferência materna-fetal.....	34
1.5.3.3	Má absorção intestinal	34
1.5.3.4	Diminuição da síntese.....	34
1.5.3.5	Diminuição da ingestão	34
1.5.3.6	Sequestro da VD pelo tecido adiposo	34
1.5.3.7	Diminuição da absorção e/ou aumento da degradação	34
1.5.3.8	Causas genéticas	34
1.6	DEFICIÊNCIA DE VD EM LACTENTES	35
1.7	QUANDO DOSAR AS CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE 25(OH)D?	36
1.8	TRATAMENTO DA DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D.....	37
1.9	MONITORAMENTO DO TRATAMENTO DA DVD.....	38
1.10	PREVENÇÃO DA DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D	39

1.10.1	Exposição solar e vitamina D.....	40
1.11	INTOXICAÇÃO POR EXCESSO DE VITAMINA D	42
2	JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE	43
3	OBJETIVOS	44
3.1	OBJETIVO GERAL.....	44
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	44
4	METODOLOGIA	45
4.1	DELINEAMENTO E LOCAL DE ESTUDO	45
4.2	SUJEITOS	45
4.3	ASPECTOS ÉTICOS.....	46
4.4	VARIÁVEIS DO ESTUDO	47
4.5	PROCEDIMENTOS PARA COLETA DE DADOS	48
4.5.1	Coleta de sangue dos lactentes	48
4.5.2	Entrevista com mães ou responsáveis	48
4.5.3	Parâmetros de exposição solar e suplementação vitamínica adequados.....	49
4.5.4	Avaliação nutricional dos lactentes	49
5	ANÁLISES BIOQUÍMICAS.....	50
5.1	ANÁLISES DAS CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE 25(OH)D E PTH	50
5.2	ANÁLISES DAS CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE FA, CA, P E ALBUMINA	51
6	ANÁLISES ESTATÍSTICAS.....	52
7	RESULTADOS	53
7.1	CARACTERÍSTICAS DOS SUJEITOS	53
7.2	EXPOSIÇÃO SOLAR DOS LACTENTES	54
7.3	PERFIL BIOQUÍMICO	55
7.4	VITAMINA D E PTH	56
7.5	CORRELAÇÕES ENTRE CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE 25(OH)D E CA, P, FA, ALBUMINA, IMC E IDADE	57
7.6	COMPARAÇÃO ENTRE AS MÉDIAS DAS CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE 25(OH)D EM RELAÇÃO ÀS ESTAÇÕES DO ANO, IDADE DOS LACTENTES, PESO AO NASCER E CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE FÓSFORO.....	57
7.7	COMPARAÇÃO ENTRE AS MÉDIAS DAS CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE 25(OH)D EM RELAÇÃO AO SEXO E ESTADO NUTRICIONAL DO LACTENTE, RENDA FAMILIAR, USO DE VITAMINA EM GOTAS,	

	VIGÊNCIA DE ALEITAMENTO MATERNO, UTILIZAÇÃO DE PROTETOR SOLAR, HORÁRIO E DURAÇÃO DA EXPOSIÇÃO SOLAR.....	58
7.8	ASSOCIAÇÕES ENTRE INSUFICIÊNCIA DE VD E SEXO DO LACTENTE, NÍVEL DE ESCOLARIDADE DA MÃE, RENDA FAMILIAR MENSAL, PROFISSÃO DA MÃE OU RESPONSÁVEL, SUPLEMENTAÇÃO DE VD, COR DE PELE DO LACTENTE, ESTAÇÃO DO ANO, USO DE PROTETOR SOLAR, ESTADO NUTRICIONAL, HORÁRIO, TEMPO E FREQUÊNCIA DE EXPOSIÇÃO SOLAR E TIPO DE ROUPA DURANTE A EXPOSIÇÃO SOLAR.....	60
7.9	COMPARAÇÃO ENTRE AS CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE 25(OH)D DE ACORDO COM VOLUME DE FÓRMULA INGERIDO.....	60
7.10	ASSOCIAÇÃO ENTRE CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE 25(OH) E PTH, CA, P E ALBUMINA.....	61
7.11	ASSOCIAÇÃO ENTRE INSUFICIÊNCIA DE VD, EXPOSIÇÃO SOLAR E SUPLEMENTAÇÃO DE VD.....	62
8	DISCUSSÃO	63
9	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	69
10	CONCLUSÕES.....	70
	REFERÊNCIAS.....	71
	APÊNDICES	82
	APÊNDICE A	82
	APÊNDICE B	83
	APÊNDICE C.....	84
	ANEXOS	88
	ANEXO A	88
	ANEXO B	92

1 INTRODUÇÃO

1.1 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 carências alimentares (RAJAKUMAR et al., 2007).

Em 1634, a palavra raquitismo (“*rickets*” em inglês, derivada da palavra *wrickden*, proveniente do inglês antigo, que significa “torcer”), foi usada pela primeira vez pelo médico inglês Francis Glisson, que também sugeriu a palavra *rachitis* (proveniente do grego *rakhis*, que quer dizer “coluna vertebral”) para denominar as deformidades ósseas observadas em crianças 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 (DUNN, 1998; MARTINS E SILVA, 2007).

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 (WHISTLER, 1968; MARTINS E SILVA, 2007; RAJAKUMAR et al., 2007). A doença era caracterizada 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 (WHISTLER, 1968; MARTINS E SILVA, 2007; RAJAKUMAR et al., 2007).

Com o advento da Revolução Industrial no século XVIII e o consequente confinamento de adultos e crianças em espaços fechados, observou-se um aumento na incidência dos casos de raquitismo infantil na Inglaterra e depois, em outros países da Europa Ocidental e nos Estados Unidos da América (MARTINS E SILVA, 2007). 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 aquelas que viviam na zona rural; além disso, Sniadecki reconheceu os benefícios da exposição solar na cura do raquitismo (MARTINS E SILVA, 2007).

Em 1824, o alemão D. Schutte observou o poder “antirraquítico” do óleo de fígado de bacalhau (MARTINS E SILVA, 2007; RAJAKUMAR et al., 2007).

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 estava contida na porção lipídica da dieta fornecida (BLAND-SUTTON, 1884; MARTINS E SILVA, 2007).

O interesse pelos banhos de sol com fins terapêuticos teve suas origens no século XIV a.C como tratamento de doenças bipolares e ressurgiu no século XVIII para a cura de doenças orgânicas, que melhoravam com a exposição solar (LAURENS, 1928; MARTINS E SILVA, 2007).

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 temperados (PALM, 1890). 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 XX (RAJAKUMAR et al., 2007). As primeiras décadas do século XX se constituíram no apogeu da helioterapia (RAJAKUMAR et al., 2007).

Em 1921, os médicos Hess e Unger verificaram que crianças raquíticas expostas à luz solar no telhado de um hospital em Nova York demonstraram melhora radiológica significativa. Ainda observaram que crianças de cor negra apresentavam maior risco de raquitismo e essas precisavam de maior tempo de exposição solar para tratamento (HESS; UNGER, 1921).

Em 1922, McCollum et al. 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 antixeroftálmicas (MCCOLLUM et al., 1922).

Posteriormente a esse achado, estudos realizados com animais mostraram que ratos alimentados com dieta raquitogênicas 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 UV (MARTINS E SILVA, 2007; RAJAKUMAR et al., 2007). 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 mundo (MARTINS E SILVA, 2007).

Em 1925, Hess e outros pesquisadores 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 UV com comprimento de onda entre 290 a 315 nm (HESS; WEINSTOCK; HELMAN, 1925).

Em 1931, Hess e Lundagemn concluíram que o ergosterol era a substância das amostras de colesterol que conferia o “poder antirraquítico” aos alimentos irradiados com luz ultravioleta (HESS; LUNDAGEMN, 1931). Na década de 30, a vitamina D (VD) se tornou tão popular que além de produtos lácteos e alguns cereais, também começaram a ser fortificados a cerveja, cachorro-quente, cremes, sabão e até mesmo cremes de barbear (HOLICK, 1999).

Em 1936, essa substância, agora denominada vitamina D₂ ou ergocalciferol, teve a sua estrutura estabelecida por Windaus e Thiele (WINDAUS, THIELE, 1936). Ainda, observaram-se diferenças no “poder antirraquítico” das substâncias oriundas de óleos vegetais e de óleos animais (WINDAUS, THIELE, 1936). No mesmo período, esses pesquisadores isolaram a molécula do 7-deidrocolesterol da pele de bovinos, ratos e homens e também nos 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 raquitismo (WINDAUS, THIELE, 1936).

Em 1950, observou-se a ocorrência de surtos de hipercalcemia, problemas cardíacos e retardo mental na Grã-Bretanha que, posteriormente, espalhou-se pela Europa. Alguns pesquisadores atribuíram tal sintomatologia à intoxicação pela VD. Diante do ocorrido, a fortificação passou a ser restringida, sendo realizada apenas em margarinas, produtos lácteos, alguns cereais e suco de laranja (LIGHTWOOD; SHELDON; HARRIS, 1956).

Em 1966, Lund e DeLuca desvendaram o mecanismo da fototransformação do 7-deidrocolesterol em vitamina D₃ nas camadas basal e espinhosa da epiderme (LUND; DeLUCA, 1966).

1.2 PREVALÊNCIA DE DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D NO BRASIL E NO MUNDO

O reconhecimento da importância da VD para além do sistema musculoesquelético despertou interesse de inúmeros pesquisadores nos últimos anos. Assim, foi notório o aumento no número de publicações a respeito de seus benefícios e o impacto da deficiência de vitamina D (DVD) na saúde (CASTRO, 2011).

No mundo moderno, várias são as situações que impedem muitos indivíduos de receberem exposição solar adequada tais como trabalhar em ambientes fechados, viver em grandes cidades (muitas delas com altos níveis de poluição atmosférica) e o 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 (PALACIOS; GONZALEZ, 2014; RATHI; RATHI, 2011; ÖZKAN, 2010; MISRA et al., 2008; PRENTICE, 2008).

No contexto internacional, estudos têm sido realizados para avaliar a prevalência de DVD em crianças e adolescentes (quadro 1). Observa-se que a DVD tem sido observada em países com boas condições de exposição solar.

Quadro 1 - Prevalência de DVD em lactentes, crianças e adolescentes no mundo

Autores	Local	n	Idade da população estudada	Prevalência de DVD (%)	25(OH)D Ponto de corte utilizado
Ozcan et al (2017)	Turquia	316	3 a 36 meses	9,8% de DVD e 9,5% de insuficiência de VD	<15ng/ml – deficiência 15 a 20ng/ml – insuficiência
Kassab et al (2016)	Jordânia	171	1 a 12 meses	77%	≤ 15ng/ml - deficiência

Thorisdottir et al (2016)	Islândia	139	0 a 6 anos	36%	$\leq 20\text{ng/ml}$ -deficiência
Poh et al (2016)	Malásia, Indonésia, Tailândia e Vietnan	16744	0 a 12 anos	0% na Indonésia; 4,1% na Malásia; 2% na Tailândia; 11,1% no Vietnan	$<10\text{mg/ml}$ -deficiência $<20\text{ng/ml}$ – insuficiência
Andersson et al (2016)	Suécia	704	1 ano a 18 anos	34%	$\leq 20\text{ng/ml}$ -deficiência
Cashman et al (2016)	Europa	55.844	1 ano a 6 anos	7%	$< 12 \text{ ng/ml}$ -deficiência
Alonso et al (2015)	Espanha	288	1 mês a 13 anos	2,1%	$< 10\text{ng/ml}$ -deficiência
Carroll et al (2014)	Irlanda	252	1 ano a 16 anos	21,9%	$< 12 \text{ ng/ml}$ -deficiência
Dawodu et al (2014)	Ohio	87	4 a 52 semanas de vida	77%	$\leq 20\text{ng/ml}$ -deficiência
Atas et al (2013)	Turquia	169	0 a 4 meses	2,7%	$\leq 20 \text{ ng/ml}$ -deficiência
Dyson et al (2014)	Austrália	100	0 a 16 anos	3,1%	$\leq 20 \text{ ng/ml}$ -deficiência
Carpenter et al (2012)	EUA	750	6 meses a 36 meses	15%	$\leq 20\text{ng/ml}$ -deficiência
Halicioglu et al (2012)	Turquia	143	4 meses	45%	$\leq 20 \text{ ng/ml}$ -deficiência

Ostergard et al (2011)	Dinamarca	255	9 meses	2,8%	$\leq 15\text{ng/ml}$ - deficiência
Khor et al (2011)	Malaysia	402	7 anos a 12 anos	34%	$\leq 15\text{ng/ml}$ - deficiência
Pludowski et al (2011)	Polônia	134	6 meses a 12 meses	26% aos 6m 59% aos 12m	$\leq 30\text{ ng/ml}$ - insuficiência de VD
Abdul-Razzak et al (2011)	Jordânia	136	6 meses a 3 anos	28%	$\leq 20\text{ ng/ml}$ - deficiência
Akman et al (2011)	Turquia	849	1 ano a 16 anos	8%	$\leq 20\text{ ng/ml}$ - deficiência
Absoud et al (2011)	Grã-Bretanha	1102	4 anos a 18 anos	35%	$\leq 20\text{ ng/ml}$ - deficiência
Cole et al (2010)	EUA	290	1 ano a 5 anos	22%	$\leq 20\text{ ng/ml}$ - deficiência
Bener; Al-Ali; Hoffman (2009)	Arábia Saudita	650	0 a 16 anos	9,5%	$\leq 20\text{ ng/ml}$ - deficiência
Grant et al (2009)	Nova Zelândia	353	6 meses a 23 meses	10%	$< 12\text{ng/ml}$ - deficiência
Mansbach; Ginde; Camargo (2009)	EUA	Levantamento entre os anos 2001 a 2006	1 ano a 11 anos	18%	$\leq 20\text{ ng/ml}$ - deficiência

No Brasil, alguns pesquisadores estudaram a prevalência de DVD na faixa etária pediátrica, mas como pode ser observado, não foram encontrados trabalhos em que pesquisadores avaliaram lactentes saudáveis (quadro 2).

Quadro 2 - Prevalência de DVD em crianças e adolescentes no Brasil

Autores	Local	N	Idade da população	Prevalência de DVD (%)	25(OH)D Ponto de corte utilizado
Oliveira et al (2013)	Juiz de Fora	160	15 a 17 anos	1,25% de deficiência e 70,6% de insuficiência	$\leq 10\text{ng/ml}$ – deficiência; 10 a 30ng/ml - insuficiência
Santos et al (2012)	Curitiba	234	7 a 18 anos	36,3% deficiência e 54,3% insuficiência	20 a 29ng/ml – insuficiência; $<20\text{ng/ml}$ - deficiência
Peters et al (2009)	São Paulo	136	16 a 20 anos	62,1%	Insuficiência: >10 e $<30\text{ng/ml}$
Bastos e Silveira (2003)	Porto Alegre	22	4 meses a 18 anos que apresentavam colestase	36%	$\leq 10\text{ng/ml}$ - deficiência

1.3 O METABOLISMO E A FISILOGIA DA VITAMINA D

A VD é uma das vitaminas lipossolúveis, sendo obtida através da exposição solar, da dieta e pelo uso de suplementos dietéticos (HOLICK, 2007).

Embora definida como vitamina, a VD é considerada por muitos autores como um pró-hormônio, pois além de desempenhar papel fundamental no metabolismo ósseo, atua em vias metabólicas, funções celulares e expressão de inúmeros genes (HOLICK, 2011; DAWODU et al., 2015).

Durante a exposição solar, a radiação ultravioleta B (UVB) - com comprimento de onda de 290 a 315 nm -, realiza a fototransformação do 7-deidrocolesterol presente na pele para a vitamina D₃ (ou colecalciferol). Essa é transportada pelo sangue até o fígado ligada a proteína carreadora da VD (*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 vitamina (HOLICK, 2007).

Tanto a vitamina D₃ produzida na pele, como as vitaminas D₂ e D₃ providas da dieta, sofrerão a primeira hidroxilação no carbono 25 da molécula no fígado, mediada por uma enzima mitocondrial do citocromo P450, denominada CYP2R1, resultando na síntese da 25(OH)vitamina D [25(OH)D] ou calcidiol. Posteriormente, a 25(OH)D é transportada pela DBP para os rins onde ocorre nova hidroxilação, desta vez no carbono 1 molécula de 25(OH)D, pela ação da enzima 1-alfa-hidroxilase (CYP27B1), formando-se, então, o calcitriol ou a 1,25 (OH)₂D ou ainda, a VD propriamente dita. Vale ressaltar que parte da 25(OH)D pode sofrer uma segunda hidroxilação transformando-se na 24,25(OH)₂ vitamina D [24,25(OH)₂D]. Esta via metabólica participa da inativação e degradação do excesso de 25(OH)D prevenindo, assim, a intoxicação do organismo pela vitamina (PRENTICE; GOLDBERG; SCHOENMAKERS, 2008).

A transformação da 25(OH)D na molécula metabolicamente ativa (calcitriol) ocorre não apenas nos rins, mas também na maioria dos tecidos e células do organismo. Receptores para a VD são encontrados em muitos órgãos, tais como fígado, pâncreas, cérebro, pulmões, mamas, pele, músculos e tecido adiposo (HOLICK, 2004; HOLICK, 2007; PRENTICE; GOLDBERG; SCHOENMAKERS, 2008).

Circulando ligada à DBP, a VD secretada pelos rins participa ativamente na homeostase do cálcio (Ca) e do fósforo (P) no organismo. Sob sua ação, há um aumento da absorção de Ca e P no intestino e nos próprios rins, elevando, consequentemente, as concentrações séricas destes íons. A elevação da calcemia e da fosfatemia causa inibição da secreção do paratormônio (PTH) pelas glândulas paratireoides; 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 VD (PRENTICE, 2008). Deve ser ressaltado que cerca de 40% do Ca circulante está ligada à albumina, uma das principais proteínas plasmáticas (MISRA et al., 2008; ÖZKAN, 2010; PRENTICE, 2008).

1.4 AÇÕES EXTRA ESQUELÉTICAS DA VITAMINA D

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 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2016). Células do sistema imune, cérebro, próstata, pulmão, mama e cólon, dentre outros possuem receptores de VD (VDR- *vitamin D receptor*) (HOLICK, 2006a; HOLICK; GARABEDIAN, 2006).

Assim, devido aos seus inúmeros sítios de atuação no organismo, a VD tem sido associada a vários distúrbios não relacionados ao sistema musculoesquelético. Discorreremos brevemente sobre alguns deles a seguir.

1.4.1 Vitamina D e câncer

Um dos primeiros estudos a respeito da associação da exposição solar e redução do risco de câncer foi relatado por Hoffman (1916), que observou maior risco de câncer em indivíduos que residiam em locais de maior latitude.

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 o de cólon, pâncreas, mama, ovário e linfoma de Hodgkin (SHAW, MUGHAL, 2013; MORENO et al., 2011; HOLICK, 2007).

As concentrações séricas de 1,25(OH)D, direta ou indiretamente, controlam mais de 200 genes, incluindo alguns responsáveis pela proliferação celular, diferenciação, apoptose e angiogênese (HOLICK, 2006a; NAPGAL; RATHNACHALAM, 2005). Essa ação antiproliferativa da 1,25(OH)D tem sido explorada como estratégia terapêutica para vários tipos de câncer (BATTAULT et al., 2013; SHAW, MUGHAL, 2013).

Tem sido sugerido que, na presença da malignidade de uma célula, as concentrações de 1,25(OH)D podem induzir a apoptose e prevenir a angiogênese,

reduzindo assim o potencial de malignidade para garantir a sobrevivência da célula (SHAW, MUGHAL, 2013; HOLICK, 2006b).

1.4.2 Vitamina D, diabetes tipo 1 e resistência insulínica

A 1,25(OH)D é um potente estimulador da produção de insulina por se ligar a VDR localizados nas células beta do pâncreas (RIACHY et al., 2006); desta forma, a VD contribui para a redução da resistência insulínica.

Um estudo de coorte realizado na Finlândia com mais de 10.000 crianças que receberam 2000 UI de VD diariamente durante a infância observou uma redução de 78% do risco de desenvolver diabetes nessa população (HYPPONEN et al., 2001). Entretanto, em recente revisão, Shaw e Mughal (2013) argumentaram que os poucos estudos em relação à temática são baseados na conversa de pais a respeito da suplementação e que a relação causa-efeito ainda precisa ser comprovada, não havendo, portanto, conclusões concretas.

Estudo na Filadélfia realizado com crianças, sendo 57% destas obesas, observou-se que baixas concentrações séricas de 25(OH)D estavam associadas com hiperglicemia e resistência insulínica depois do ajuste para puberdade e estado nutricional (KELLY et al., 2011).

1.4.3 Vitamina D e doenças autoimunes

A VD é importante para estimulação da imunidade inata. É sabido que a 1,25(OH)D aumenta as propriedades antimicrobianas de monócitos e macrófagos (BATTAULT et al., 2013). Um dos mecanismos propostos por alguns pesquisadores é que, provavelmente, durante a conversão de 25(OH)D para 1,25(OH)D, ocorra um aumento da expressão de catelicidinas, as quais se constituem em proteínas defensivas que rapidamente permeiam agentes infecciosos resultando em sua destruição (LIU et al., 2006).

Alguns estudos verificaram que o uso de suplementação em quantidades maiores que 400UI de VD por dia diminuíram o risco de esclerose múltipla, artrite reumatoide e osteoartrite em adultos (MUNGER et al., 2006; MUNGER et al., 2004; MERLINO et al., 2004).

1.4.4 Vitamina D e doenças infecciosas e respiratórias

Nos últimos anos, alguns estudos têm apontado a DVD como fator de risco para a asma e outras doenças respiratórias (LITONJUA, 2012; KARATEKIN, 2009; McNALLY et al., 2009).

Em estudos na Turquia e no Canadá, pesquisadores constataram que doenças infecciosas respiratórias são mais prevalentes entre recém-nascidos, lactentes e crianças com DVD (KARATEKIN et al., 2009; McNALLY et al., 2009). Os achados sugerem que as propriedades imunomodulatórias da VD poderiam influenciar na severidade das doenças infecciosas respiratórias (KARATEKIN et al., 2009; McNALLY et al., 2009).

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 mães com dietas suficientes na referida vitamina (LITONJUA, 2012).

1.4.5 Vitamina D e proteção cardiovascular

O músculo liso vascular e os cardiomiócitos possuem receptores de VD. Além disso, a 1,25(OH)D inibe o sistema renina-angiotensina, diminuindo a síntese de renina. Assim, a VD atua na regulação da pressão arterial e, desse modo, pode contribuir na prevenção do infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (HOSSEIN-NEZHAD; HOLICK, 2013; BATTAULT et al., 2013). Pesquisadores observaram que concentrações diminuídas de 25(OH)D podem estimular a proliferação de macrófagos e linfócitos nas placas ateroscleróticas, provocando uma inflamação crônica na parede da artéria, aumentando, dessa forma, o risco para doença cardiovascular e infarto do miocárdio (ARNSON et al., 2013; HOSSEIN-NEZHAD; HOLICK, 2013).

1.4.6 Vitamina D e doenças neurológicas

Alguns estudos têm associado a DVD com o aumento do risco de depressão, doença de Alzheimer, epilepsia e declínio cognitivo. Alguns pesquisadores comentam que as concentrações séricas de 1,25(OH)D aumentam os níveis de serotonina no organismo, tendo como consequência a diminuição dos sintomas de depressão (FIGUEIREDO et al., 2017; MADDOCK et al., 2013; YU et al., 2011).

Figueiredo et al (2017) verificaram que concentrações séricas de VD mais elevadas durante o primeiro trimestre gestacional foram associadas a uma redução de 2% nas chances de apresentar depressão durante a gestação.

1.4.7 Vitamina D e baixo peso ao nascer

Aghajafari et al (2013) analisaram 31 trabalhos e observaram uma associação entre DVD materna e diabetes gestacional, pré-eclâmpsia e recém-nascidos de baixo peso. Thorne-Lyman e Fawzi (2012) constataram que a suplementação de VD materna correlacionou-se positivamente com a redução do risco de baixo peso ao nascer.

1.5 DEFICIÊNCIA DE VD: DEFINIÇÃO, DIAGNÓSTICO E FATORES DE RISCO

1.5.1 Definição

O calcitriol não se constitui como um bom marcador para o *status* de VD. Dentre as razões, está o fato de apresentar meia-vida mais curta (3-4 horas) que a 25(OH)D (3-4 semanas). Além disso, o calcitriol sofre oscilações fisiológicas mesmo na presença de hipocalcemia discreta, podendo apresentar concentrações séricas normais ou até mesmo elevadas nestas situações devido à ação do PTH, o qual estimula a hidroxilação da 25(OH)D pelo rim. Por fim, as concentrações séricas de 25(OH)D são 100 a 1.000 vezes mais elevadas do que a do calcitriol (RATHI; RATHI, 2011).

Desta forma, as concentrações séricas de 25(OH)D são consideradas a melhor forma de armazenamento da VD, sendo, portanto, o biomarcador do *status* de VD (MISRA et al., 2008; PRENTICE; GOLDBERG; SCHOENMAKERS, 2008; RATHI; RATHI, 2011). Seus resultados podem ser expressos em nanograma por mililitro (ng/mL) ou nanomol por litro (nmol/L). A conversão do valor em ng/mL para nmol/L é obtido multiplicando-se 2,5 para obter o correspondente em nmol/L (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2014).

Apesar de não haver consenso na literatura quanto ao ponto de corte de suficiência de VD, principalmente em crianças, muitos autores têm utilizado e definido deficiência como concentrações séricas de 25(OH)D menores que 20 ng/ml (50 nmol/l) (CARPENTER et al., 2012; BRAEGGER et al., 2013; ALONSO et al., 2015; ANDERSSON et al., 2016).

Os três pontos de corte mais utilizados para avaliar o *status* de 25(OH)D são os da *American Academy of Pediatrics* (AAP) (MISRA et al., 2008), *Endocrine Society Clinical Practice Guideline* (ESCPG) (HOLICK et al., 2011) e o *Institute of Medicine* (IOM) (2011). O *Global Consensus for Nutritional Rickets* (MUNNS et al., 2016) e o CDC (2012) seguem os critérios do IOM (2011).

Os pontos de corte recomendados pelo IOM (2011) foram baseados nos requisitos diários de VD para a maioria da população e se concentram apenas na saúde óssea (Quadro 3). Como justificativa para adoção desses pontos de corte, o IOM afirma que há falta de evidências em relação aos benefícios não esqueléticos advindos da VD; além disso, argumenta que indivíduos com valores inferiores a 20ng/ml não apresentam DVD, pois 97% dos mesmos possuem saúde óssea adequada.

A ESCPG (HOLICK et al., 2011) considera que concentrações séricas de VD maiores que 30ng/ml oferecem maiores benefícios para a saúde em geral e que a saúde óssea não está garantida com valores inferiores a esse. A ESCPG comenta que os níveis de PTH permanecem em declínio quando 25(OH)D atinge 30ng/ml e que há menor de fraturas em indivíduos com concentrações séricas de VD ≥ 30 ng/ml; além disso, a absorção de Ca é máxima quando 25(OH)D atinge 30ng/ml.

Atualmente, a maior parte dos laboratórios clínicos adotam os pontos de corte da ESCPG (SRIVASTAVA et al., 2013; SAI et al., 2011).

O quadro 3 mostra os pontos de corte para suficiência, deficiência e insuficiência de VD segundo as diferentes instituições de especialistas.

Quadro 3 – Diagnóstico e pontos de corte das concentrações séricas de 25(OH)D em ng/ml segundo as diferentes instituições de especialistas.

Diagnóstico	<i>American Academy of Pediatrics (2008)</i>	<i>Endocrine Society Clinical Practice Guideline (2011)</i>	<i>Institute of Medicine (2011)</i>
Insuficiência	16 a 20	21 a 29	12 a 20
Deficiência	<15	≤ 20	<12
Suficiência	21 a 100	30 a 100	>20

1.5.2 Diagnóstico

A forma clínica mais comum da DVD é a assintomática. Entretanto, nos casos sintomáticos a DVD pode se apresentar com atraso do desenvolvimento, dores ósseas, hipocalcemia, hipofosfatemia, tetania e osteomalácia (em adolescentes e adultos), que podem demorar a se manifestar dependendo da velocidade de crescimento da criança, do grau de deficiência da vitamina e da ingestão de Ca da dieta (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2016; RATHI; RATHI, 2011). Em casos extremos, devido ao importante papel exercido pela VD no metabolismo ósseo, a criança poderá desenvolver o mais conhecido quadro clínico secundário à deficiência deste micronutriente que é o raquitismo (RATHI; RATHI, 2011).

Quando as concentrações séricas de 25(OH)D começam a diminuir, a primeira alteração bioquímica observada é a elevação das concentrações séricas de PTH. A secreção de PTH é sensível à DVD, entretanto o limiar que determina o platô da taxa circulante de PTH ainda é motivo de debate na literatura. Nesse sentido, alguns pesquisadores demonstraram que o platô ou o equilíbrio das concentrações séricas de PTH são atingidos quando as de 25(OH)D estão próximas de 20ng/ml (NORMAN, 2008) ou de 30ng/ml (VALCOUR et al., 2012; BISCHOFF-FERRARI et al., 2006).

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)D, normais. Em um 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; nesta fase, a elevação do PTH estimula a atividade da enzima 1- α -hidroxilase, causando, como consequência, uma elevação das concentrações séricas de 1,25(OH)D. Nesse estágio, as concentrações séricas de Ca e P ainda podem ainda 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 periósteo 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; nessa fase, 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; nesse estágio as concentrações de 1,25(OH)D podem estar normais, aumentadas ou diminuídas (MISRA et al., 2008; ÖZKAN, 2010).

O diagnóstico do raquitismo é baseado na anamnese e nas manifestações clínicas como atraso no desenvolvimento motor, no fechamento das fontanelas e no crescimento ponderoestatural, crânio tabes, irregularidade na erupção dentária, alargamento das junções condrocostais (rosário raquítico), deformidades torácicas e na cintura diafragmática (sulco de Harrison), alargamento epifisário (punho e tornozelo), encurvamento da diáfise (*genu varum*), fraturas, palidez, irritabilidade, sudorese. O diagnóstico é confirmado pelos achados das alterações bioquímicas e radiológicas (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2014).

1.5.3 Fatores de risco para DVD em lactentes

A alimentação perfaz menos que 10% da síntese de VD, pois poucos alimentos são fontes naturais desse micronutriente. Nos alimentos a VD pode ser encontrada na forma de ergocalciferol (vitamina D₂) – derivado das plantas - ou colecalciferol (vitamina D₃) – derivado dos animais (MISRA et al., 2008; PRENTICE, 2008). As principais fontes alimentares de vitamina D₃ são: óleo de fígado de bacalhau, peixes (sardinha, atum salmão selvagem), fígado bovino e gema de ovo (MISRA et al., 2008; PRENTICE; GOLDBERG; SCHOENMAKERS, 2008). O leite e seus derivados, quando fortificados com a vitamina D₃, também são considerados fontes desse micronutriente (PRENTICE; GOLDBERG; SCHOENMAKERS, 2008; HOLICK, 2007). Em relação ergocalciferol, algumas formas de cogumelos são consideradas fontes da vitamina (HOLICK, 2007).

Mais de 90% do requerimento da VD vem da luz solar (HOLICK, 2004; MISRA et al., 2008). Apenas como comparação, enquanto 100 g de salmão fresco selvagem possui aproximadamente 600 UI de vitamina D₃, a exposição solar de todo o corpo durante o verão por 10 a 15 minutos em adultos com pele branca – desde que respeitada algumas condições tais como a latitude, poluição atmosférica, uso de filtro solar, dentre outras - fornece entre 10.000UI a 20.000UI de VD em 24 horas (MISRA et al., 2008; KIMLIN; SCHALLHORN, 2004; MATSUOKA et al., 1991). No quadro 4, estão dispostos os alimentos fontes alimentares de VD com suas respectivas quantidades da vitamina.

Quadro 4 – Fontes alimentares de vitamina D.

Alimentos	Vitamina D (UI)*
Arenque cru	1628/100g
Salmão selvagem	600 – 1000/100g
Óleo de fígado de bacalhau (1 colher de chá)	400 – 1000
Fórmulas infantis	400/L
Suco de laranja fortificado	400/L
Salmão criado em cativeiro	100 – 250/100g
Sardinha ou atum enlatados	224 - 332/100g
Cogumelos shiitake fresco	100/100g
Iogurte	89/100g
Fígado de boi	50/100g
Gema de ovo	20 a 25/gema

Vitamina D (1µg = 40UI)

Fonte: US DEPARTMENT OF AGRICULTURE, 1999.

1.5.3.1 Diminuição da síntese cutânea de VD:

- ✓ Falta ou insuficiência de exposição solar;
- ✓ Uso de filtros solares (fator de proteção ≥ 30 e quando utilizado $>2\text{mg}/\text{cm}^2$ (equivale a 30ml) a síntese pode ser inibida em 95-98%);
- ✓ Estação do ano (outono e inverno, em especial, nos países de clima temperado);
- ✓ Poluição atmosférica (prejudica a ação da UVB solar);
- ✓ Uso de roupas que cobrem o corpo todo;
- ✓ Passar muito tempo em lugares fechados;
- ✓ Cor da pele (em especial, a cor negra, pois apresenta maior quantidade de melanina que dificulta a síntese de VD);
- ✓ Envelhecimento (redução da concentração do 7-deidrocolesterol na pele com o aumento da idade);
- ✓ Altas latitudes (latitudes maiores que 33° diminuem a quantidade de raios UVB que chegam a Terra);
- ✓ Vitiligo (por não garantir exposição solar suficiente);

- ✓ Baixas altitudes (quanto menor a altitude, maior o comprimento do percurso que os raios UVB têm que percorrer, portanto, a radiação UV é menos intensa).

1.5.3.2 Diminuição da transferência materno-fetal:

- ✓ Gestantes com DVD;
- ✓ Prematuridade.

1.5.3.3 Má absorção intestinal

- ✓ Doença celíaca, fibrose cística, doença inflamatória intestinal.

1.5.3.4 Diminuição da síntese

- ✓ Doenças renais e hepáticas.

1.5.3.5 Diminuição da ingestão

- ✓ Aleitamento materno exclusivo (sem a exposição solar ou suplementação pela mãe ou pelo lactente);
- ✓ Lactentes que ingerem menos de 1 litro de fórmula infantil/dia;
- ✓ Dieta pobre em VD.

1.5.3.6 Sequestro da VD pelo tecido adiposo

- ✓ Obesidade.

1.5.3.7 Diminuição da absorção e/ou aumento da degradação

- ✓ Drogas anticonvulsivantes, glicocorticoides, antirretrovirais e medicamentos antirrejeição de transplantes.

1.5.3.8 Causas genéticas

- ✓ Deficiência da enzima 25-hidroxilase (mutações do CYP2R1), deficiência da 1-alfa-OH (mutações do CYP27B1), e resistência à ação da vitamina D (mutações do receptor de VD).

(SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2016; SAGGESE et al., 2015; WACKER E HOLICK, 2013; RATHI; RATHI, 2011; ÖZKAN, 2010; BALASUBRAMANIAN; GANESH, 2008; MISRA et al., 2008; PRENTICE, 2008; HOLICK, 2007).

1.6 DEFICIÊNCIA DE VD EM LACTENTES

Na faixa etária pediátrica, em relação à DVD, atenção especial deve ser dada aos lactentes, definido pela Organização Mundial de Saúde (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017) como período compreendido entre 0 a 24 meses. Nessa faixa etária, os bebês necessitam do suporte do adulto para 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.

Crianças em aleitamento materno exclusivo constituem-se em um grupo de risco aumentado de desenvolver DVD. Tal risco se deve ao fato de o leite materno possuir aproximadamente 15 a 70 UI/litro de VD, quantidade essa insuficiente para atender a ingestão recomendada do lactente e prevenir o raquitismo (AGARWALL et al., 2010; BABU; CALVO, 2010; MOJAB, 2011; MISRA et al., 2008; BALASUBRAMANIAN; GANESH 2008; WARD et al., 2007).

Para satisfazer os requerimentos de VD para o lactente amamentado exclusivamente ao peito, as nutrizes necessitam de 4.000 a 6.000UI/dia para transferir quantidades suficientes do micronutriente para o leite materno (HOLICK et al., 2011; HOLLIS et al., 2005).

A DVD materna é um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento dessa carência em neonatos, pois nas primeiras 6-8 semanas de vidas, os lactentes dependem da vitamina transferida pela placenta nas últimas semanas de gestação (URRUTIA-PEREIRA; SOLÉ, 2015; DAWODU; WAGNER, 2012). Essas concentrações diminuem na oitava semana de vida e, dessa forma, lactentes amamentados exclusivamente 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 (DAWODU; WAGNER, 2012).

Haughen (2016), em Nepal, estudou 500 nutrizes e seus filhos sob aleitamento exclusivo e observou que o *status* de VD dos lactentes foi positivamente associado ao estado materno de VD. Da mesma forma, outros estudos também demonstraram correlações significativas entre concentrações séricas deficientes de 25(OH)D maternas e DVD em lactentes exclusivamente amamentados (DAWODU et al., 2014; AGARWALL et al., 2010; LANGER-GOULD et al., 2011; MEHROTRA et al., 2010; THANDRAYEN; PETTIFOR, 2010; LEE, 2007).

Sabe-se que a ingestão materna de Ca durante a gestação e lactação não influencia nas concentrações séricas de Ca no leite materno (KALKWARF et al., 1997; PRENTICE, 1995).

1.7 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. A *National Osteoporosis Society* (2015) e a ESCPG (HOLICK et al., 2011) recomendam que a mensuração das concentrações séricas de 25(OH)D deve ser feita apenas em grupos de risco para DVD. Da mesma forma, o *Global Consensus for Nutritional Rickets* (MUNNS et al., 2016) também não recomenda a triagem de rotina das concentrações séricas de 25(OH)D em crianças saudáveis.

As situações clínicas listadas abaixo se constituem em circunstâncias nas quais a dosagem das concentrações séricas de 25(OH)D deve ser considerada (SHAW; MUGHAL, 2013):

- a) Sinais e sintomas de raquitismo/osteomalácia;
- b) Sinais e sintomas de fraqueza muscular (incluindo cardiomiopatia em lactentes)
- c) Concentrações plasmáticas de Ca ou P diminuídas; concentrações de FA 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).

1.8 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 (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2016; SHAW; MUGHAL, 2013).

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 nesses 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) (SHAW; MUGHAL, 2013).

A *National Osteoporosis Society* (2015) recomenda que, nas formas assintomáticas de DVD, apenas indivíduos com concentrações séricas de menores de 10ng/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 terapêuticas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2016).

O tratamento poderá ser realizado tanto com o colecalciferol (vitamina D₃) quanto com o ergosterol (vitamina D₂) (HOLICK et al., 2011; MUNNS et al., 2016). Há alguns esquemas de tratamento que diferem na duração e na dose terapêutica.

O *Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets* (MUNNS et al., 2016) recomenda:

- ✓ **Doses diárias** para crianças menores de 1 ano: 2.000 UI por 12 semanas; para crianças de 1 a 12 anos: 3.000UI a 6.000UI por 12 semanas. Não há recomendações específicas para doses semanais.
- ✓ **Doses de manutenção** para crianças menores de 1 ano: pelo menos 400UI/dia; para crianças de 1 a 12 anos: pelo menos 600UI/dia.

- ✓ Altas doses de VD: não usar para crianças menores de 3 anos; para crianças entre 3 a 12 anos – 50.000UI, via oral, dose única, seguida por manutenção de 400UI/dia.

O ESCPG (HOLICK et al., 2011) recomenda:

- ✓ **Doses diárias** para crianças e adolescentes até 18 anos: 2.000UI por 8 a 12 semanas;
- ✓ **Doses semanais** para crianças e adolescentes até 18 anos: 50.000UI por 6 a 8 semanas;
- ✓ **Doses de manutenção** para crianças menores de 1 ano: 400 a 1000UI/dia; para crianças de 1 a 18 anos: 600 a 1.000UI/dia.

Em casos de má aderência ao tratamento, alguns autores recomendam o uso de doses semanais de VD ou até mesmo, dose única (“*stoss therapy*”). O uso de altas doses de VD não deve ser recomendado para menores de três meses (MUNNS et al., 2016). Quando esse esquema for adotado para menores de 12 anos de idade, as doses de colecalciferol usadas são de 50.000 UI para crianças entre três e 12 meses de idade e de 150.000 UI para indivíduos entre 12 meses e 12 anos de idade (MUNNS et al., 2016). Deve ser ressaltado que o uso de doses elevadas de VD aumenta o risco de efeitos colaterais, entre eles, a hipercalcemia (SHAW; MUGHAL, 2013).

Muitas crianças que apresentam raquitismo também possuem uma baixa ingestão de Ca. Dessa forma, deve-se também avaliar a ingestão e considerar a suplementação desse mineral durante o tratamento da DVD (MUNNS et al., 2016).

Em termos gerais, crianças menores de um ano de idade devem ingerir entre 200 a 525 mg/dia de cálcio; acima dessa idade, a ingestão mínima deve ser de 350mg (1 a 3 anos de idade), chegando até a 1.000mg durante a puberdade nos meninos (MUNNS et al., 2016). Quando a suplementação se torna necessária, o carbonato de cálcio (1 grama de carbonato de Ca = 400mg de cálcio elementar) é a formulação farmacológica mais comum, devendo ser ingerido junto às refeições para potencializar sua absorção (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2016).

1.9 Monitoramento do tratamento da DVD

A dosagem das concentrações séricas de 25(OH)D e PTH deve ser feita a cada três meses, até que se atinjam valores superiores a 20ng/ml - 30ng/ml, momento em que, a administração de doses terapêuticas da vitamina deve ser interrompida (MUNNS et al., 2016; HOLICK et al., 2011).

Nas crianças e adolescentes que apresentam DVD e sintomas clínicos (osteomusculares), a melhora das dores ocorre em duas semanas e a involução do edema das porções distais dos membros verifica-se em até seis meses (SHAW; MUGHAL, 2013).

1.10 PREVENÇÃO DA DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D

Em primeiro lugar, deve ser ressaltado que a prevenção da DVD na criança deve começar na gestação e continuar 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: *Recommended Dietary Allowance*) em indivíduos entre 1 e 70 anos de idade é de 600 UI (*Institute of Medicine*, 2011 - quadro 5). Tais recomendações podem ser obtidas pela dieta, pelo uso regular de fórmulas infantis ou pela administração de doses diárias profiláticas de VD (AU et al., 2013; MISRA et al., 2008).

Entretanto, alguns estudos têm mostrado que tais estimativas de ingestão são difíceis de serem alcançadas apenas com a dieta (AU et al., 2013; BRITO et al., 2013; BUENO et al., 2013).

O quadro 5 ilustra as necessidades nutricionais de VD recomendada pelo IOM (2011) e ESCPG (HOLICK et al., 2011).

Quadro 5 - Ingestão de VD recomendada pelo IOM (2011) e ESCPG (2011) para lactentes e crianças para prevenção da DVD.

Faixa etária	AI	EAR	RDA	UL
0 a 6m	400UI (10µg)			1000 UI (25µg)
6 a 12 m	400UI (10µg)			1500 UI (38µg)
1 a 3 anos		400UI (10µg)	600 UI (15µg)	2.500 UI (63µg)
4 a 8 anos		400UI (10µg)	600 UI (15µg)	3000 UI (75µg)

Crianças em aleitamento materno exclusivo necessitam da suplementação profilática de VD, visto que o leite materno é pobre em VD (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2014).

Crianças menores de um ano de idade que não ingerem pelo menos um litro de fórmula ao dia (um litro de fórmula infantil contém aproximadamente 400UI = 10µg de VD) ou aquelas maiores de um ano de idade que não consomem 600UI/dia pela dieta ou ainda, as que não se expõem ao sol regularmente, também necessitarão de doses profiláticas de VD (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2016).

O IOM (2011) e ESCPG (HOLICK et al., 2011) recomendam que seja prescrita suplementação de 600 a 1.800UI de VD/dia para os seguintes grupos de risco: gestantes, lactantes, obesos, hepatopatas e nefropatas crônicos, portadores de má absorção intestinal, hiperparatireoidismo e pessoas em uso de medicamentos anticonvulsivantes, antirretrovirais e glicocorticoides. Ressaltam que a duração dessa suplementação ainda não está bem esclarecida, devendo-se mantê-la enquanto o fator de risco estiver presente, principalmente em crianças. Ainda, crianças sem fatores de risco, mas com limitada exposição solar, deve-se avaliar a suplementação individualmente.

Em relação aos prematuros, a suplementação deve ser iniciada quando peso for maior que 1,5kg; no que tange as gestantes, a suplementação deve ser realizada com 600 a 2.000UI/dia para assegurar que quantidades suficientes de VD ao feto atravessem a placenta (HOLICK et al., 2011; IOM, 2011).

Sabe-se que a suplementação por meio de VD em gotas não é fornecida pelo Sistema Único de Saúde, sendo muitas vezes, de alto custo para a mãe.

1.10.1 EXPOSIÇÃO SOLAR E VITAMINA D

A exposição à luz solar se constitui na maior fonte natural de VD para o ser humano (HOLLICK, 2007). O tempo de exposição solar e o percentual de superfície corporal exposta para se obter quantidade de VD suficiente são difíceis de se determinar. É sabido que a VD sintetizada dependerá da latitude, estação do ano, cor de pele, tipo de roupa, poluição, excesso de tecido adiposo, dentre outros (CASTRO, 2011).

Entretanto, apesar de representar a mais importante “fonte natural” da síntese de VD, até o momento não são conhecidos os limites seguros de exposição solar (*American Academy of Dermatology and AAD Association*, 2010). O IOM, a Academia Americana de Pediatria (STEVEN; ABRAMS, 2011) e a *American Academy of Dermatology and*

AAD Association (2010) não recomendam a orientação de exposição solar periódica como fonte de VD. Ainda, a exposição solar no período das 10h às 15h, no qual há maior síntese de VD na pele, pode estar associada ao risco elevado de câncer de pele, especialmente o melanoma (WACKER; HOLICK, 2013).

Apesar disso, alguns estudos tentaram correlacionar o tempo de exposição com a quantidade de VD produzida pelo organismo. A exposição da pele aos raios UVB pode ser medida através da dose eritematosa mínima (DEM). Essa dose é encontrada quando o indivíduo fica com a pele levemente rosada após 24h da exposição solar. Para produzir de 2000 a 4.000UI de VD, deve-se expor os braços e pernas (25% da área do corpo) por um intervalo entre um quarto à metade do tempo necessário para que a pele fique rosada depois de 24 horas, que é um método mais seguro de aumentar as concentrações séricas de 25(OH)D. Esse cálculo baseia-se na exposição da maior parte do corpo para 1 DEM que causa um aumento de VD que equivale à ingestão oral de 10.000 a 25.000UI da vitamina. Além disso, essa quantidade equivale à ingestão de 20.000 a 50.000UI de suplementos de VD, pois a vitamina que se produz a partir da luz solar possui uma meia-vida duas vezes maior (MISRA et al., 2008; HOLICK, 2007; HOLICK, 2004; HOLICK 1999).

Joshi e Bhatia (2014) revisaram trabalhos e verificaram que uma exposição de 25% da superfície corporal (face, pescoço, braços e mãos) para 1 DEM deve ser suficiente para a síntese de aproximadamente 2.500 a 6.000UI de VD. Deve ser ressaltado que indivíduos com pele negra requerem 5 a 10 vezes mais de exposição solar para adquirir quantidades semelhantes de VD (KIMLIN; SCHALLHORN, 2004).

Buettner e Raasch (1998) definiram áreas de superfície corporal expostas à luz solar, que é denominada “Regra corporal dos nove” (rosto – 9%; cada braço- 8%; cada perna- 18%; abdômen e tórax - 18%; costas- 18%; restante- 1%). Dessa forma, os autores sugerem que expor 20% do corpo à luz solar equivaleria a síntese de 1.400 a 2.000UI de VD pelo organismo humano.

Specker et al (1985), em estudo realizado na cidade de Cincinnati (Ohio, EUA), demonstraram que 30 minutos de exposição solar semanal (ou 10 minutos por dia, três vezes por semana) em lactentes menores de 6 meses vestindo apenas fraldas ou de 2 horas semanais (17 minutos por dia) usando vestimentas (apenas face e mãos expostas) e sem chapéu, asseguraram concentrações de VD > 27,5 nmol/L (11 ng/mL).

Dawodu et al (2015) determinaram o índice de exposição solar, utilizando-se do tempo de exposição solar (em uma semana) multiplicado pela área de superfície corporal. Este índice mostrou-se fortemente correlacionado com o *status* de VD em crianças.

Gruiji (2011) avaliou 109 indivíduos e observou que uma média de 30 minutos diários, com três exposições por semana, foram suficientes para alcançar concentrações de 25(OH) maiores que 20ng/ml.

1.11 Intoxicação por excesso de VD

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 são consideradas tóxicas (MUNNS et al., 2016; HOLICK, 2011; IOM, 2011).

Outros autores consideram intoxicação pela VD quando as concentrações séricas de 25(OH)D estão acima de 150ng/ml (HOSSEIN-NEZHAD, HOLICK, 2013; MISRA et al., 2008). Tais concentrações são associadas à hipercalcemia, hipercalcúria e, se mantidas por um longo período, nefrocalcinose e insuficiência renal (MUNNS et al., 2016). Além disso, a intoxicação pela VD pode se manifestar com perda de apetite, perda de peso, vômitos, dor abdominal, poliúria, polidipsia, constipação intestinal, desidratação (casos severos), calcificação ectópica, nefrolitíase e depressão do sistema nervoso central (VOGIATZI; JACOBSON-DICKMAN; DeBOER, 2014).

Para o tratamento da intoxicação, o primeiro passo é a retirada da VD, seguida de hidratação venosa, diuréticos e corticosteroides (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2016). Pelo fato da 25(OH)D apresentar meia vida longa, o quadro clínico da intoxicação pode continuar mesmo depois da suspensão da administração da vitamina (VOGIATZI; JACOBSON-DICKMAN; DeBOER, 2014).

Vale ressaltar que não há intoxicação pelo excesso de VD através da exposição solar, pois, qualquer excesso da vitamina é foto transformada em moléculas sem atividade calcêmica, como o lumisterol e o taquisterol (WACKER; HOLICK, 2013).

2 JUSTIFICATIVA E HIPÓTESE

Diante da importância da vitamina no metabolismo ósseo em lactentes e em virtude do aumento da prevalência de DVD mesmo em países considerados desenvolvidos e/ou com boas condições de insolação, tornam-se necessários estudos locais para o conhecimento desta condição na população pediátrica saudável.

Além disso, há escassez de estudos no Brasil sobre a prevalência de DVD em lactentes, faixa etária de especial risco para o desenvolvimento dessa carência; ainda, nenhum trabalho no Brasil correlacionou as concentrações séricas de VD com as de PTH, FA, Ca, P e albumina, bem como investigou a relação desta vitamina com exposição solar e suplementação vitamínica em lactentes saudáveis.

Desse modo, consideramos que os resultados do presente trabalho darão subsídios a outras pesquisas futuras.

Assim, considerando que lactentes constituem um grupo de risco para o desenvolvimento da DVD, aventa-se a hipótese de que lactentes saudáveis dessa faixa etária que estejam em seguimento nas unidades básicas de saúde do município de Ribeirão Preto (SP) podem apresentar uma elevada prevalência desta carência.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Determinar as concentrações séricas de VD e sua relação com níveis de PTH, FA, Ca, P, albumina, exposição solar, uso de fórmulas infantis e suplementação vitamínica em lactentes saudáveis com idades entre ≥ 6 meses e ≤ 24 meses atendidos em duas Unidades Básicas de Saúde do município de Ribeirão Preto, SP.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Analisar as concentrações séricas de VD, PTH, FA, Ca, P e albumina de lactentes saudáveis atendidos em duas Unidades Básicas de Saúde do município de Ribeirão Preto, SP;
- b) Verificar a associação entre variáveis categóricas (sexo do lactente, nível de escolaridade da mãe; renda familiar mensal; profissão da mãe ou responsável, cor de pele do lactente, estação do ano, horário, tempo e frequência de exposição solar, tipo de roupa durante a exposição solar, uso de protetor solar e estado nutricional do lactente) e insuficiência e/ou deficiência de VD;
- c) Correlacionar as concentrações séricas de 25(OH)D e os demais marcadores bioquímicos (PTH, Ca, P e albumina);
- d) Correlacionar as concentrações séricas de 25(OH)D e a idade dos lactentes;
- e) Correlacionar as concentrações séricas de 25(OH)D e IMC dos lactentes;
- f) Comparar as médias das concentrações séricas de 25(OH)D nos lactentes quanto: ao uso de suplementação de VD; volume de fórmula ingerido ao dia; vigência de aleitamento materno; às estações do ano, idade e sexo lactente, estado nutricional, renda familiar mensal, peso ao nascer, uso de protetor solar; exposição menor, maior ou igual a 15 minutos; exposição solar fora ou no período das 10h e 15h;
- g) Comparar a prevalência de insuficiência e/ou deficiência de DVD com relação à exposição solar e uso de suplementação de VD pelos lactentes.

4 METODOLOGIA

4.1 DELINEAMENTO E LOCAL DE ESTUDO

Trata-se de um estudo transversal, observacional e analítico, que foi realizado no Centro Médico Social Comunitário (CMSC) de Vila Lobato e no Centro de Saúde Escola Dr. Edgar Aché, ambos pertencentes ao município de Ribeirão Preto/SP. A cidade de Ribeirão Preto está localizada na região sudeste do Brasil, a noroeste da capital do estado; seu clima é tropical, estando situada numa latitude de 21°, com temperatura média anual de 23,2°C e uma média de 184 dias ensolarados anualmente (INSTITUTO NACIONAL DE METEOROLOGIA, 2016).

Ambas as unidades estão localizadas em bairros periféricos, gerenciados pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP-USP), em convênio com o Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (HCRP) e a Secretaria Municipal de Saúde de Ribeirão Preto. Na época do presente estudo, ofereciam atendimento em atenção primária à saúde nas áreas de Pediatria e Ginecologia e Obstetrícia.

4.2 SUJEITOS

Foram convidados a participar do presente estudo todos os lactentes com idades entre 6 meses e 24 meses que estavam em seguimento no ambulatório de Puericultura e Pediatria de ambas as unidades de saúde; tratou-se, portanto, de uma amostra populacional de conveniência. A coleta de dados teve duração de 12 meses, ocorrendo no período entre agosto de 2014 a agosto de 2015. Cada lactente participou do estudo apenas uma vez.

Os critérios de não inclusão foram lactentes que apresentavam: insuficiência hepática e/ou renal, doenças que causam má absorção de gordura (fibrose cística, doença de Chron, doença celíaca). Seis lactentes que estavam em uso de anticonvulsivantes e 14 em uso de glicocorticoide também não foram incluídos no estudo. Ressalta-se que não foram encontrados lactentes com insuficiência renal ou hepática ou doenças de má absorção de gordura.

A figura 1 mostra como foram selecionadas as mães e lactentes do estudo e, portanto, o tamanho amostral do mesmo.

Figura 1 – Processo de seleção de mães e lactentes saudáveis atendidos em duas Unidades Básicas de Saúde (UBS) de Ribeirão Preto, SP, Brasil, 2014-2015.

Legenda: UBS 1: Centro Médico Comunitário Social Vila Lobato

UBS 2: Centro de Saúde Escola Dr. Edgar Aché

Fonte: a autora

4.3 ASPECTOS ÉTICOS

Antes da realização da pesquisa, o trabalho foi encaminhado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro Saúde Escola (CSE), sob o protocolo 706.237 em 01 de julho de 2014 (Anexo A). Inicialmente, o trabalho envolveria apenas uma Unidade Básica de Saúde. Com o desenvolvimento do trabalho, nos primeiros meses, a pesquisadora observou que havia necessidade de incluir mais uma Unidade Básica de Saúde para aumentar o seu tamanho amostral.

Portanto, foi encaminhado um pedido ao CEP para ampliar o local de pesquisa, passando assim para duas Unidades Básicas de Saúde. O projeto com tais modificações foi aprovado posteriormente pelo CEP do CSE sob o protocolo 907.547 em 01 de dezembro de 2014 (Anexo B).

Participaram da pesquisa somente os lactentes cujas mães biológicas ou responsáveis assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice A), autorizando sua participação e de seu filho no estudo.

4.4 VARIÁVEIS DO ESTUDO

Foram consideradas variáveis categóricas: concentrações séricas de 25(OH)D, sexo e idade do lactente, nível de escolaridade da mãe (ensino primário, fundamental, médio, superior), renda familiar mensal (≤ 3 salários mínimos; > 3 salários mínimos), profissão da mãe ou responsável (do lar; trabalha fora de casa), cor de pele do lactente (branco, preto, oriental, pardo, indígena), estação do ano (primavera, verão, outono, inverno), horário (antes das 8h; entre 8h e 10h; entre 10h e 15h; após as 15h), tempo (menor que 5 minutos; entre 5 e 15 minutos; entre 15 e 30 minutos; maior que 30 minutos) e frequência de exposição solar (diariamente; 3 a 5x/semana; 3x/sem; 2x/semana; 1x/semana; raramente), tipo de roupa durante a exposição solar (roupa que cobre apenas pernas e braços ficam expostos; roupa que cobre pernas e braços; fralda e camiseta; somente fralda e nu), uso de protetor solar e estado nutricional dos lactentes (magreza; eutrofia; risco de sobrepeso; sobrepeso e obesidade).

Algumas variáveis foram categorizadas da seguinte forma: nível de escolaridade da mãe (ensino fundamental incompleto; ensino fundamental completo ou maior); idade do lactente (6m a 11m; 12m a 17m; 18m a 24m); horário de exposição solar (entre 10h e 15h; antes das 10h ou após as 15h); tempo de exposição solar (≤ 15 min e > 15 min); frequência de exposição solar (≤ 3 x/sem e > 3 x/sem); tipo de roupa durante a exposição solar (roupa que cobre pernas e braços; roupa que deixa cabeça, pernas e braços expostos; somente fralda e nu); estado nutricional: magreza; eutrofia (eutrofia + risco de sobrepeso); excesso de peso (sobrepeso e obesidade).

O peso ao nascer foi classificado da seguinte forma (TAVARES; REGO, 2007):

- ✓ Baixo peso: menor que 2.500g
- ✓ Peso insuficiente: entre 2.500g e 2.999g
- ✓ Peso adequado: entre 3.000 a 3.999g
- ✓ Excesso de peso (macrossomia): maior que 4.000g

As concentrações séricas de PTH, FA, Ca, P e albumina, idade do lactente, peso ao nascer do lactente foram analisadas como variáveis contínuas.

4.5 PROCEDIMENTOS PARA COLETA DOS DADOS

4.5.1 Coleta de sangue dos lactentes

Os lactentes cujas mães ou responsáveis anuíram com a participação no estudo foram convidadas a comparecerem na sala de coleta de ambos os postos de saúde. Nesta oportunidade foram coletados 3,0ml de sangue periférico de um dos braços do lactente por profissionais habilitados da equipe de enfermagem do local. Os lactentes estavam em jejum de 8 horas, de acordo com a recomendação dos respectivos laboratórios para análise.

A amostra de sangue foi coletada em um tubo Vacutainer[®], de tampa amarela, sem anticoagulante e com gel separador do soro. O sangue coletado foi transportado em caixa térmica com gelo reciclável, em estante vertical, sem contato com o gelo, sob temperatura entre 2° e 10°C.

No laboratório da Unidade de Pesquisa Clínica (UPC) da HCRP-USP, as amostras de sangue foram centrifugadas a 3.500rpm por 10 minutos sob temperatura ambiente (22° C) para separação do soro. O soro foi separado através de pipetador automático e armazenado em tubos Eppendorf[®]. A quantidade total do mesmo variou de 1.200µl a 1.600µl, suficiente para realizar todos os exames propostos. Então, foram retiradas duas alíquotas, sendo 600µl de soro para o laboratório de Endocrinologia e Metabolismo do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (HCRP) (para análise da 25OH e PTH), o qual permaneceu estocado a -80°C até a análise e 600 a 800µl de soro para o laboratório de Bioquímica do HCRP (para análise de Ca, P, FA e albumina).

4.5.2 Entrevista com as mães ou responsáveis

No momento da entrada dos lactentes no estudo, as mães ou responsáveis responderam a um questionário sociodemográfico que continha questões como idade da mãe ou responsável, nível de escolaridade, renda familiar mensal, profissão da mãe ou responsável e as seguintes informações clínico-nutricionais do lactente: sexo, idade, cor de pele (classificada segundo conceitos do INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2016 - e observada pela pesquisadora), peso ao nascer, uso de VD (medicamento em gotas ou polivitamínico), vigência de aleitamento materno e uso de fórmula infantil (Apêndice B).

Foi também aplicado um questionário estruturado, elaborado pela pesquisadora, a respeito da exposição solar do lactente. Este questionário abordava questões sobre horário, tempo, frequência e tipo de roupa (incluindo o uso de boné ou gorro) usada pelo lactente durante a exposição solar e a utilização de protetor solar (Apêndice C).

4.5.3 Parâmetros de exposição solar e suplementação vitamínica adequados

Para que a exposição solar fosse considerada adequada, o lactente deveria apresentar duas das seguintes características: horário de exposição solar entre 10h às 15h, tempo de exposição solar >15 min, frequência de exposição solar >3x/semana, ausência do uso de protetor solar e em relação à vestimenta, uso de *short* e blusa ou *body* ou somente fralda ou, ainda, nu. Tais critérios foram adotados baseando-se nos resultados do trabalho de Specker et al (1985).

A ingestão de VD dos lactentes foi avaliada através de questões, respondidas pela mãe ou responsável, a respeito do uso de suplemento de VD ou de polivitamínicos em gotas bem como do uso e volume ingerido de fórmulas infantis. No Brasil, as fórmulas infantis seguem o padrão do *Códex Alimentarius* (CODEX ALIMENTARIUS, 2007) e, portanto, contêm de 40UI a 100UI de vitamina D3 para cada 100 calorias. Segundo a Sociedade Brasileira de Pediatria (2014), 1 litro de fórmula infantil contém aproximadamente 400UI. Portanto, foi considerada suplementação adequada de VD quando o lactente fazia uso diário de suplementos (gotas) contendo ao menos 400UI diárias da mesma e/ou ingeria fórmula infantil com volume ≥ 1 litro por dia (MISRA et al 2008).

4.5.4 Avaliação nutricional dos lactentes

O peso dos lactentes foi aferido em quilogramas (kg) através de uma balança digital pediátrica, com precisão de 100g. Os lactentes foram pesados em uma sala individual por uma enfermeira, na presença da pesquisadora e da mãe ou responsável. Para a pesagem, os lactentes ficavam em decúbito dorsal e estavam sem roupas, sem fraldas e descalços. O comprimento dos lactentes foi aferido em centímetros (cm) por meio de um antropômetro horizontal infantil. O lactente permaneceu deitado no centro do antropômetro, descalço e com braços estendidos ao longo do corpo; a cabeça estava livre de adereços e apoiada firmemente contra a parte fixa do equipamento. Para a obtenção do

comprimento os maléolos mediais de ambos os pés eram unidos, estando os pés em ângulo reto com as pernas e exercia-se uma leve pressão nos joelhos para baixo, de modo que estes ficassem bem estendidos para uma leitura adequada. A avaliação foi realizada de acordo com o protocolo de antropometria da Organização Mundial de Saúde (*WORLD HEALTH ORGANIZATION*, 1995).

A classificação do estado nutricional foi realizada de acordo com as recomendações da Organização Mundial de Saúde (*WORLD HEALTH ORGANIZATION*, 2006), utilizando os índices antropométricos peso por idade (P/I), comprimento por idade (E/I), peso por comprimento (P/E) e Índice de massa corporal por Idade (IMC/I).

A classificação do estado nutricional segundo a *WORLD HEALTH ORGANIZATION* (2006) para crianças de 0 a 5 anos incompletos é a seguinte:

- ✓ Magreza: $\geq$ percentil 0,1 e $<$ percentil 3 ou $\geq$ escore-z -3 e $<$ escore-z -2;
- ✓ Eutrofia: $\geq$ percentil 3 e $\leq$ percentil 85 ou $\geq$ escore-z -2 e $\leq$ escore-z +1;
- ✓ Risco de sobrepeso: $>$ percentil 85 e $\leq$ percentil 97 ou $>$ escore-z +1 e $\leq$ escore-z +2;
- ✓ Sobrepeso: $>$ percentil 97 e $\leq$ P99 ou $<$ escore-z +2 e $\leq$ escore-z +3
- ✓ Obesidade: $>$ percentil 99 ou $<$ escore-z +3.

5 ANÁLISES BIOQUÍMICAS

5.1. ANÁLISE DAS CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE 25(OH)D E PTH

As amostras de soro que estavam armazenadas no laboratório da UPC do HCRP foram descongeladas para análise das concentrações de 25(OH)D e PTH, a qual foi realizada no laboratório de Endocrinologia e Metabolismo do HCRP. As amostras foram agitadas no vortex e depois se retirou a presença de fibrina. Foram aliquotados 600µl de soro, sendo 300µl para dosagem da 25(OH)D e 300µl para dosagem de PTH.

As concentrações séricas de 25(OH)D e PTH foram analisadas por meio do método de quimioluminescência (MANUAL DIASORIN® INC, 2014, analisador Liaison® - Saluggia/Itália- 25OH vitamin total assay 310600 para 25(OH)D; analisador Immulite®- Erlangen/Alemanha- para PTH). Os erros intra ensaio foram, respectivamente, inferiores a 10 e 20% para os dois parâmetros.

No presente estudo foi considerado com DVD todo lactente que apresentou concentrações séricas de 25(OH)D < 12 ng/ml; valores ≥ 12 e ≤ 20 ng/ml foram considerados insuficientes e valores > 20 ng/ml foram considerados suficientes (*Institute of Medicine*, 2011; *Global Consensus for Nutritional Rickets*, 2016; CDC, 2012). Valores de concentrações séricas de PTH entre 10 e 69 pg/ml foram considerados normais (KOLETZKO, 2008).

5.2 ANÁLISE DAS CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE FA, CA, P E ALBUMINA

As concentrações de FA, Ca, P e albumina foram analisadas diariamente, logo após a coleta de sangue, no laboratório de Bioquímica do HCRP.

Para a dosagem da FA foi utilizado o método cinético otimizado a 405 nm (BESEY; LOWRY; BROCK, 1946) pelo equipamento CT 600i (WIENER LAB® manual de referência, 2008). Os valores de referência para a FA por este método variam entre 250 a 645U/L (BESEY; LOWRY; BROCK, 1946).

Para a determinação das concentrações séricas de albumina, Ca e P foi empregado o método colorimétrico (DALY; ERTINGSHAUSESEN, 1972; DOUMAS; WATSON; BIGGS, 1971; MORGAN; ARTISS; ZAK, 1993), utilizando o equipamento CT 600i (WIENER LAB® manual de referência, 2008).

Os valores de referência por este método foram os seguintes:

- ✓ Ca: entre 8,5 a 10,5 mg/dl (MORGAN; ARTISS; ZAK, 1993);
- ✓ P: entre 4,0 a 7 mg/dl (DALY; ERTINGSHAUSESEN, 1972);
- ✓ Albumina: entre 3,5 a 4,8 g/dl (DOUMAS; WATSON; BIGGS, 1971).

Os equipamentos para as análises bioquímicas e armazenamento das amostras foram disponibilizados pelos laboratórios de Endocrinologia e Bioquímica do HCRP. Para a compra de materiais de coleta de sangue e análise bioquímica, a pesquisadora utilizou-se da reserva técnica oferecida pela agência de fomento Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

6 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

Em relação às concentrações séricas de 25(OH)D, foi calculada a porcentagem de lactentes com valores insuficientes com o seu respectivo intervalo de confiança de 95 (IC95%).

As variáveis categóricas (características sociodemográficas da mãe e clínico-nutricionais do lactente e dados sobre exposição solar) foram dispostas em tabelas de frequência. As concentrações séricas de 25(OH)D, PTH, FA, Ca, P e albumina foram expressas em média e desvio padrão. As tabelas de contingência foram construídas para determinar a associação entre variáveis categóricas e insuficiência de VD e o teste exato de Fisher foi aplicado nesta situação. A correlação de *Pearson* foi usada para determinar as correlações entre concentrações séricas de 25(OH)D e PTH, FA, Ca, P e albumina; a correlação de *Spearman* foi também usada para determinar a correlação entre as concentrações séricas de 25(OH)D e Índice de massa corporal (IMC) em z-escore, bem como entre 25(OH)D e a idade dos lactentes.

O teste “*t*” de *student* foi usado para comparar a média das concentrações séricas de 25(OH)D entre lactentes em relação ao sexo e estado nutricional do lactente, renda familiar mensal, suplementação de VD, vigência de aleitamento materno, uso de protetor solar, duração e horário da exposição solar.

O teste ANOVA foi usado para comparar as médias de 25(OH)D com relação às estações do ano, idade, peso ao nascer, bem como a média das concentrações séricas de P em diferentes idades. Nestes casos, quando rejeitada a hipótese nula (igualdade entre as médias), o pós-teste de Tukey foi aplicado. Utilizou-se o teste ANCOVA para comparar as médias das concentrações séricas de 25(OH)D em relação ao volume de fórmula ingerido com ajuste para idade.

A análise de regressão linear simples foi utilizada para determinar a associação entre as concentrações séricas de 25(OH)D, PTH, Ca, P, FA e albumina; a regressão linear múltipla foi usada para determinar a associação entre essas variáveis com ajuste para sexo, idade e IMC.

As razões de prevalência foram determinadas para comparar a prevalência de insuficiência de VD nos lactentes com relação à exposição solar e o uso da suplementação de VD.

O software *SAS Institute Inc* versão 9.3 (SAS, 2010) foi usado para todas as análises estatísticas com um nível de significância de 5%.

7 RESULTADOS

7.1 CARACTERÍSTICAS DOS SUJEITOS

A maioria das mães apresentava mais que 20 anos, ensino fundamental completo ou maior e uma renda familiar mensal menor ou igual a 3 salários mínimos. Quanto aos lactentes, a maior parte era do sexo masculino com idade entre 6 a 11 meses, cor branca, eutróficos e não usava fórmula infantil. Dentre aqueles que ingeriam fórmula, grande parte consumia um volume entre 500 a 1.000ml ao dia.

Na tabela 1 são apresentadas as características sociodemográficas das mães e clínico-nutricionais dos lactentes.

Não foram encontrados lactentes orientais ou indígenas.

Tabela 1 - Características sociodemográficas das mães e clínico-nutricionais de lactentes saudáveis (n=155) atendidos em duas Unidades Básicas de Saúde de Ribeirão Preto, SP, Brasil, 2014-2015.

Variáveis	n (%)
<i>Características sociodemográficas da mãe</i>	
<i>Idade</i>	
Menor ou igual a 20 anos	13 (8,3)
Maior que 20 anos	142 (91,6)
<i>Escolaridade</i>	
Ensino fundamental incompleto	36 (23,2)
Ensino fundamental completo ou maior	119 (76,7)
<i>Renda familiar mensal</i>	
≤ 3 salários mínimos	119 (76,7)
> 3 salários mínimos	36 (23,2)
<i>Profissão</i>	
Do lar	77 (49,6)
Trabalha fora de casa	78 (50,3)
<i>Características clínico-nutricionais do lactente</i>	
<i>Sexo</i>	
Masculino	87 (56,1)
Feminino	68 (43,8)
<i>Continua..</i>	

Continuação...

<i>Idade</i>	
<i>6m a 11m</i>	91 (58,7)
<i>12m a 17m</i>	27 (17,4)
<i>18m a 24m</i>	37 (23,8)
<i>Cor de pele</i>	
<i>Branca</i>	106 (68,3)
<i>Parda</i>	47 (30,3)
<i>Negra</i>	2 (1,2)
<i>Estado nutricional</i>	
<i>Eutrofia</i>	122 (78,7)
<i>Sobrepeso e obesidade</i>	31 (20,0)
<i>Magreza</i>	2 (1,2)
<i>Lactente mama no peito atualmente</i>	
<i>Sim</i>	73 (47,1)
<i>Lactente ingere fórmula infantil</i>	
<i>Sim</i>	72 (46,4)
<i>Volume de fórmula infantil (n=72)</i>	
<i>< 500ml</i>	18 (11,6)
<i>Entre 500 a 1.000ml</i>	41 (26,4)
<i>≥ 1 litro</i>	13 (8,3)
<i>Uso de vitamina D (suplementação)</i>	
<i>Sim</i>	45 (29,0)

7.2 EXPOSIÇÃO SOLAR DOS LACTENTES

Grande parte dos lactentes se expunha ao sol antes das 10:00h ou após as 15:00h, por menos de 15 minutos, com frequência menor que três vezes na semana e usava roupas que deixavam pernas e braços expostos.

Os dados relacionados à exposição solar do lactente estão ilustrados na tabela 2.

Tabela 2 - Exposição solar de lactentes saudáveis (n=155) atendidos em duas Unidades Básicas de Saúde de Ribeirão Preto, SP, Brasil, 2014-2015.

Variáveis	n (%)
<i>Horário de exposição solar</i>	
<i>Antes das 10:00h ou após as 15:00h</i>	144 (92,9)
<i>Entre as 10:00h e 15:00h</i>	11 (7,1)

Continua...

Continuação...

Tempo de exposição solar

≤ 15 min

> 15 min

66 (42,5)

89 (57,4)

Frequência de exposição solar

≤ 3x/semana

> 3x/semana

82 (52,9)

73 (47,1)

Tipo de roupa durante a exposição solar

Cobrindo pernas e braços

Cabeça, pernas e braços expostos

Somente fralda

Nu

16 (10,3)

100 (64,5)

34 (21,9)

5 (3,2)

Uso de boné ou gorro ou chapéu

Sim

49 (31,6)

Uso de protetor solar

Sim

31 (20,0)

7.3 PERFIL BIOQUÍMICO

Dez (6,5%; IC95%: 3,5-11,4) dos lactentes apresentaram concentrações séricas insuficientes de VD. Nenhum lactente apresentou concentrações séricas de 25(OH)D <12ng/ml. A média das concentrações de 25(OH)D nos lactentes estudados foi de 33,72ng/ml.

Não se observaram alterações nas concentrações séricas de Ca, P e albumina. Apenas um lactente apresentou concentrações séricas elevadas de PTH, porém o mesmo não apresentou DVD ou insuficiência de VD. 35,5% (55/155) dos lactentes apresentaram FA elevada, sendo dois acima de 1.000U/L; desses, 56,4% (31/55) eram menores de um ano de idade, 92,7% (51/55) eram eutróficos e nenhum apresentou insuficiência de VD ou DVD.

A tabela 3 mostra as médias e desvios-padrão das concentrações séricas de 25(OH)D, PTH, Ca, P, FA e albumina dos lactentes avaliados.

Tabela 3 - Concentrações séricas de 25(OH)D, paratormônio, cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e albumina de lactentes saudáveis atendidos em duas Unidades Básicas de Saúde de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, 2014-2015.

Variável	Média (DP)	Mínimo	Mediana	Máximo
25(OH)D (ng/ml)	33.72(10.1)	12,5	33,3	79,8
PTH (pg/ml)	15.87(11,3)	3,0	14,0	73,4
Ca (mg/dl)	10.53 (0,5)	8,6	10,5	12,1
P (mg/dl)	6.08 (0,7)	4,1	6,1	8,5
FA (U/L)	616.21(250,3)	196,0	574,0	3.000
Albumina (g/dl)	4.36 (0,2)	3,7	4,4	5,0

PTH= paratormônio; P= fósforo; Ca = cálcio; FA = fosfatase alcalina

7.4 VITAMINA D E PTH

Houve uma correlação inversa fraca entre concentrações séricas de VD e PTH nos lactentes estudados ($r = -0,26$; $p < 0,01$), entretanto, não foi verificado um ponto de equilíbrio ou um platô das concentrações séricas de PTH quando as concentrações de VD atingiram 20ng/ml ou 30ng/ml, conforme ilustrado na figura 2.

Figura 2 – Correlação entre concentrações séricas de VD e PTH em lactentes saudáveis atendidos em duas Unidades Básicas de Saúde de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, 2014-2015.

Legenda: Linha pontilhada= 20ng/ml de VD e linha tracejada= 30ng/ml de VD

Fonte: a autora

7.5 CORRELAÇÕES ENTRE CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE 25(OH)D E CA, P, ALBUMINA, IMC E IDADE

Não houve correlação entre concentrações séricas de 25(OH)D e Ca, P, FA e albumina. Também não foram observadas correlações entre as concentrações séricas de 25(OH)D e z-escores de IMC ($r=0,15$, $p=0,19$). Ainda, não foi encontrada correlação entre a idade dos lactentes e as concentrações séricas de 25(OH)D ($r=-0,72$; $p=0,37$).

7.6 COMPARAÇÃO ENTRE AS MÉDIAS DAS CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE 25(OH)D EM RELAÇÃO ÀS ESTAÇÕES DO ANO, IDADE DOS LACTENTES, PESO AO NASCER E CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE FÓSFORO

Não houve diferença entre as médias de 25(OH)D nos lactentes estudados quanto às estações do ano, faixas etárias avaliadas (6-11 meses, 12-17 meses e 18-24 meses) e peso de nascimento (tabela 4). Com relação às concentrações de P nas diferentes faixas etárias, observou-se que lactentes menores de 1 ano de idade apresentaram concentrações séricas maiores que as demais faixas etárias.

Não foram encontrados lactentes com baixo peso ao nascer.

Tabela 4 - Comparação entre as médias das concentrações séricas de 25(OH)D em relação às estações do ano, idade, peso ao nascer e concentrações séricas de fósforo e fosfatase alcalina em lactentes saudáveis atendidos em duas Unidades Básicas de Saúde de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, 2014-2015.

Variável	Categoria	N	[25(OH)D] - ng/ml	p- valor
			Média (DP)	
Estações do ano	Primavera	48	33,6 (11,4)	0,07
	Verão	37	37,0 (9,1)	
	Outono	36	33,4 (7,8)	
	Inverno	34	30,5 (10,6)	
Idade	6m a 11m	91	34,7 (11,3)	0,18
	12m a 17m	27	30,6 (8,7)	
	18m a 24m	37	33,4 (7,2)	
Peso ao nascer	Peso	48	33,2 (7,0)	0,53
	insuficiente	81	33,3 (11,0)	
	Adequado	26	35,7 (12,0)	
	Excesso de peso			
Concentrações séricas de P	6m a 11m	91	6,3 (0,6)	0,01*
	12m a 17m	27	5,7 (0,7)	
	18m a 24m	37	5,6 (0,6)	

*pós-teste de Tukey: faixa etária 6m a 11m difere das demais
P= fósforo; FA= fosfatase alcalina

7.7 COMPARAÇÃO ENTRE AS MÉDIAS DAS CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE 25(OH)D EM RELAÇÃO AO SEXO E ESTADO NUTRICIONAL DO LACTENTE, RENDA FAMILIAR, USO DE VITAMINA EM GOTAS, VIGÊNCIA DE ALEITAMENTO MATERNO, UTILIZAÇÃO DE PROTETOR SOLAR, HORÁRIO E DURAÇÃO DA EXPOSIÇÃO SOLAR

Não foram encontradas diferenças entre as médias das concentrações séricas de 25(OH)D entre lactentes de acordo com o sexo, renda familiar, uso de VD em gotas, uso de protetor solar, horário e duração da exposição solar, estado nutricional e vigência de aleitamento materno (tabela 5).

Tabela 5 - Comparação entre as médias das concentrações de 25(OH)D em relação ao sexo, estado nutricional, renda familiar, uso de vitamin D em gotas, protetor solar, horário e tempo de exposição solar e vigência de aleitamento materno em lactentes saudáveis atendidos em duas Unidades Básicas de Saúde de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, 2014-2015.

Variáveis	Categorias	N	[25(OH)D]- ng/ml Média (DP)	p-valor
Sexo	Masculino	87	34.0 (9.9)	0.62
	Feminino	68	33.2 (10.4)	
Renda familiar	≤ 3 SM	119	33.5 (10.2)	0.76
	> 3 SM	36	34.1 (9.9)	
Uso de vitamina D (gotas)	Sim	45	35.2 (12.7)	0.29
	Não	110	33.0 (8.8)	
Uso de protetor solar	Sim	31	32.5 (8.8)	0.49
	Não	124	34.0 (10.4)	
Estado nutricional	Eutrofia	122	33.7 (10.1)	0.42
	Sobrepeso +obesidade	31	31.2 (7.7)	
Duração da exposição solar	≤ 15 min	66	33.6 (10.9)	0.96
	> 15 min	89	33.7 (9.5)	
Horário de exposição solar	Antes das 10h ou após 15h	144	33.9 (10.2)	0.35
	Das 10h às 15h	11	30.9 (8.6)	
Aleitamento materno	Sim	73	34.1 (11.5)	0.64
	Não	82	33.3 (8.7)	

SM= salário mínimo

7.8 ASSOCIAÇÕES ENTRE INSUFICIÊNCIA DE VD E SEXO DO LACTENTE, NÍVEL DE ESCOLARIDADE DA MÃE, RENDA FAMILIAR MENSAL, PROFISSÃO DA MÃE OU RESPONSÁVEL, SUPLEMENTAÇÃO DE VD, COR DE PELE DO LACTENTE, ESTAÇÃO DO ANO, USO DE PROTETOR SOLAR, ESTADO NUTRICIONAL, HORÁRIO, TEMPO E FREQUÊNCIA DE EXPOSIÇÃO SOLAR E TIPO DE ROUPA DURANTE A EXPOSIÇÃO SOLAR

Não houve associação entre insuficiência de VD e as seguintes variáveis categóricas: sexo do lactente, nível de escolaridade da mãe, renda familiar mensal, profissão da mãe ou responsável, suplementação de VD (VD em gotas e/ou ingestão de fórmula infantil com volume ≥ 1 litro), cor de pele do lactente, estação do ano, uso de protetor solar, estado nutricional dos lactentes, horário, tempo e frequência de exposição solar e tipo de roupa usado durante a exposição solar.

7.9 COMPARAÇÃO ENTRE AS CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE 25(OH)D DE ACORDO COM VOLUME DE FÓRMULA INGERIDO

A média das concentrações séricas de 25(OH)D em lactentes que não ingeriam fórmula infantil (categoria 4) foi significativamente menor em comparação àqueles pertencentes às diferentes faixas de ingestão desse alimento (categoria 1: <500 ml de ingestão diária; categoria 2: entre 500 a 1000ml de ingestão diária; categoria 3: ≥ 1000 ml de ingestão diária). A diferença se manteve mesmo após o ajuste pela idade (teste ANCOVA), conforme ilustrado na figura 3.

Figura 3 – Comparação entre as médias das concentrações séricas de 25(OH)D de acordo com o volume de fórmula infantil ingerido em lactentes saudáveis atendidos em duas Unidades Básicas de Saúde de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, 2014-2015.

ANOVA: p-valor < 0.01

Pós-teste de Tukey: Categoria 4 (lactente que não ingeriu fórmula) difere de 1 (<500ml), 2 (500 a 1000ml) e 3 (>1000ml).

Fonte: a autora

7.10 ASSOCIAÇÃO ENTRE CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE 25(OH) E PTH, CA, P E ALBUMINA

Não foram encontradas associações entre as concentrações séricas de 25(OH)D e as de Ca, FA e albumina. Tal observação se manteve mesmo após o ajuste para sexo, idade e IMC.

Foi observada associação entre as concentrações de 25(OH)D com as de PTH no modelo simples ($p < 0,01$; $r^2 = 0,09$) e após o ajuste para sexo, idade e IMC no modelo múltiplo ($p < 0,01$; $r^2 = 0,09$).

Também foi encontrada associação entre as concentrações séricas de P com as de 25(OH)D após o ajuste para sexo, idade e IMC no modelo múltiplo ($p=0,04$; $r^2=0,25$). Tal achado não ocorreu no modelo simples ($p=0,18$; $r^2=0,01$).

7.11 ASSOCIAÇÃO ENTRE INSUFICIÊNCIA DE VD, EXPOSIÇÃO SOLAR E SUPLEMENTAÇÃO DE VD

No presente estudo, não foram observadas associações entre prevalência de insuficiência de VD, exposição solar e suplementação vitamínica. A tabela 6 mostra as razões de prevalência e os respectivos IC95% entre os lactentes estudados de acordo com a adequação e inadequação de exposição solar e suplementação de VD.

Tabela 6 - Frequências e razões de prevalências referentes à associação entre exposição, suplementação de VD e insuficiência de VD em lactentes saudáveis atendidos em duas Unidades Básicas de Saúde de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil, 2014-2015.

	Suficiência de VD	Insuficiência de VD	Total	Razões de prevalência (IC 95%)
Exposição solar adequada (2 fatores) e suplementação de VD adequada	36 (92,3%)	3 (7,7%)	39	referência
Exposição solar adequada (2 fatores) e não suplementação de VD	75 (97,4%)	2 (2,6%)	77	0,34 (IC 0,06-1,94)
Exposição solar não adequada (2 fatores) e suplementação de VD adequada	12 (100%)	0 (0,0)	12	**
Exposição solar não adequada (2 fatores) e não suplementação de VD	22 (81,5%)	5 (18,5%)	27	2,41 (IC 0,63-9,24)

*VD= vitamina D

** O zero amostral não permitiu cálculo da razão de prevalência

8 DISCUSSÃO

O presente estudo visou determinar as concentrações séricas de 25(OH)D em lactentes saudáveis atendidos em duas unidades básicas de saúde. Ainda, o trabalho teve como objetivo estudar as associações das concentrações séricas de 25(OH)D com outros marcadores do metabolismo ósseo, além de outros fatores clínico-nutricionais e socioeconômicos.

Existem poucos estudos (OZCAN et al., 2017; KASSAB et al., 2016; ATAS et al., 2013; CARPENTER et al., 2012; HALICIOGLU et al., 2012; OSTERGARD et al., 2011; PLUDOWSKI et al., 2011; GRANT et al., 2009) a respeito do *status* de VD em lactentes saudáveis.

No presente estudo 6,5% dos lactentes apresentaram insuficiência de VD (entre 12 a 20ng/ml) e nenhum lactente apresentou DVD. O presente estudo utilizou os pontos de corte do IOM (2011), *Global Consensus for Nutritional Rickets* (MUNNS et al., 2016) e CDC (2012). Entretanto, se utilizássemos os pontos de corte da ESCPG, 6,5% (IC95%: 3.5-11.4) dos lactentes apresentariam DVD e 46 (29,6%; IC95%: 16,4 – 42,8), insuficiência.

Utilizando-se dos mesmos pontos de corte da ESCPG, dois trabalhos realizados em locais com boas condições solares observaram elevadas prevalências de insuficiência de VD. Na Jordânia, Abdul-Razzak et al (2011) encontraram uma prevalência de 28,4% de insuficiência (<30ng/ml) e 11,3% de DVD (<20ng/ml) em lactentes saudáveis. Dyson et al (2014) relataram uma prevalência de 19,4% de insuficiência de VD entre crianças australianas.

Em estudo recente na Turquia, Ozcan et al (2017) verificaram uma prevalência de 9,5% de insuficiência de VD e 9,8% de deficiência de VD em crianças saudáveis de 3 a 36 meses, adotando como pontos de corte os valores sugeridos pela Academia Americana de Pediatria (MISRA et al., 2008).

Vale ressaltar que, no presente estudo, a média das concentrações de 25(OH)D entre os lactentes estudados foi de 33ng/ml, ou seja, valor considerado adequado independente de qualquer ponto de corte. A baixa prevalência de insuficiência de VD observada em nosso estudo, especialmente quando comparada aos trabalhos anteriormente citados, pode ser explicada, provavelmente, pelo fato da cidade de Ribeirão Preto possuir um clima tropical, com boas condições de insolação; além disso, deve ser levado em conta que apenas lactentes considerados saudáveis participaram da pesquisa.

No presente trabalho não foram observadas alterações nos valores das concentrações séricas de Ca, P e albumina entre os lactentes estudados por algumas razões: foram avaliados lactentes saudáveis; encontramos uma baixa prevalência de insuficiência de VD e nenhum lactente apresentou DVD; pelas boas condições climáticas da cidade onde foi realizada a pesquisa.

Verificou-se que lactentes menores que 1 ano de idade apresentaram médias de concentrações séricas de P significativamente mais elevadas do que lactentes acima desta faixa etária. É sabido que no primeiro ano de vida, o crescimento e a mineralização óssea são rápidos (RAISZ, 2005), fato que pode justificar a observação de valores mais elevados de P no primeiro ano de vida, ainda que, dentro da faixa da normalidade. Em relação à FA, 35,5% dos lactentes apresentaram valores elevados. Uma provável explicação para esse achado no presente estudo é que esta pode ser transitória na infância, condição comum encontrada em lactentes saudáveis e que pode ocorrer sem a presença de doenças ósseas ou hepáticas e não se associam com o *status* de VD (DORI et al., 2010; HUH et al., 2009; MELO et al., 2004).

Não verificamos diferença nas médias das concentrações de VD em relação ao peso de nascimento, resultado semelhante ao trabalho de Grant et al (2009), no qual não houve associação entre *status* de VD e peso ao nascer de lactentes. Este fato pode ser explicado pela baixa prevalência de insuficiência de VD e ausência de DVD.

No presente estudo, não foram observadas associações entre as concentrações séricas de 25(OH)D e com as de Ca, FA e albumina, que pode ser explicado pela ausência de DVD e baixa prevalência de insuficiência de VD. Entretanto, observou-se associação das concentrações séricas de 25(OH)D com as de PTH, mesmo após o ajuste pelas covariáveis (sexo, idade e IMC). Apesar de ter sido observada tal associação, clinicamente a mesma não foi relevante pelo fato de não termos encontrado lactentes com insuficiência de VD ou DVD e que apresentaram elevadas concentrações de PTH. Também houve associação das concentrações de 25(OH)D e P após o ajuste pelas covariáveis. Nesse caso, provavelmente, a associação foi influenciada pelas concentrações séricas de P, que foram maiores em lactentes menores de 1 ano de idade. Poucos estudos encontraram uma associação entre concentrações de 25(OH)D e PTH, Ca, P e FA em crianças e adolescentes; além disso, nesses trabalhos foram registradas altas prevalências de insuficiência de VD e DVD e alterações nas concentrações de PTH, Ca, FA e P (CARROL et al., 2014; HALICIOGLU et al., 2012; CARPENTER et al., 2012).

Em relação ao platô das concentrações séricas de PTH, Sai et al (2011), em sua revisão, verificou que na maior parte de seus trabalhos analisados (n=70) observou-se um platô das concentrações séricas de PTH quando as de 25(OH)D estavam maiores ou iguais a 30ng/ml e salientou que esses seriam os valores mínimos desejados para se obter os benefícios da VD nos diversos sistemas. Valcour et al (2012) observaram um significativo declínio nas concentrações séricas de PTH quando 25(OH)D se encontrava entre 20 e 30ng/ml. No presente trabalho não foi observado o platô das concentrações séricas de PTH quando as concentrações séricas de 25(OH)D atingiram valores de 20 ou 30ng/ml, talvez haja outros marcadores biológicos, além da VD, que interfiram nas concentrações de PTH. Ainda, observamos uma correlação inversa fraca entre concentrações séricas de 25(OH)D e PTH, fato que pode ser explicada pela baixa prevalência de insuficiência de VD. Carrol et al (2014) e Halicioglu et al (2012) registraram uma correlação inversa entre concentrações séricas de 25(OH)D e PTH em crianças e adolescentes.

Em nosso estudo, não foram encontradas associações entre insuficiência de VD, exposição solar e suplementação de VD. Em estudos conduzidos na Irlanda (latitude 53°; CARROLL et al., 2014), Nova Zelândia (latitude 40°; GRANT et al., 2009) e nos EUA (latitude 33°; CARPENTER et al., 2012) os pesquisadores não demonstraram associação entre exposição solar e DVD. Entretanto, em alguns estudos os autores não levaram em consideração o uso de protetor solar, tipo de roupa, e o horário e a frequência de exposição solar, dentre outros fatores, que poderiam influenciar na síntese de VD (ABDUL-RAZZAKI et al., 2011; HALICIOGLU et al., 2012; CARROLL et al., 2014; MANSON et al., 2016), o que pode dificultar a comparação com os nossos achados.

No presente estudo não houve associação entre insuficiência de VD e uso de suplementação em gotas e/ou ingestão de fórmula infantil. Resultados similares ao nosso trabalho foram encontrados por Akman et al (2011) que demonstraram uma ausência de associação entre DVD e a suplementação em gotas (não foi comentada dose) no primeiro ano de vida. Por outro lado, em dois estudos europeus – Polônia (PLUDOWSKI et al., 2011) e Irlanda (CARROLL et al., 2014) – encontrou-se uma correlação positiva entre as concentrações séricas de 25(OH)D e a suplementação de VD, que variou entre 400UI/dia a 4.000UI/dia.

Em relação às fórmulas infantis, observou-se que houve diferença significativa em relação às médias das concentrações séricas de 25(OH)D quando se comparou diferentes volumes de ingestão, mesmo depois do ajuste para idade. Porém, a média de 25(OH)D foi

maior que 30ng/ml em todas as categorias de ingestão, independente do uso ou ausência de fórmulas infantis. Em um trabalho conduzido na Irlanda (CARROLL et al., 2014), os autores observaram que lactentes que ingeriam fórmulas infantis apresentaram concentrações séricas de 25(OH)D mais elevadas que aqueles que ingeriam leite de vaca (fortificado ou não); da mesma forma que no presente trabalho, no estudo irlandês não foram encontradas diferenças entre as médias das concentrações séricas de 25(OH)D quando se compararam os se diferentes volumes de ingestão de fórmula. Em Ohio, Dawodu et al (2014) verificaram que o uso de qualquer volume de fórmula infantil foi associado à maiores concentrações séricas de VD em lactentes de 4 a 52 semanas. Em outro estudo americano com crianças entre 6 e 36 meses de idade, observou-se que o uso de fórmula infantil durante os primeiros seis meses de vida estava associado a maiores concentrações séricas de 25(OH)D, mesmo após o ajuste para idade (CARPENTER et al., 2012).

Além do tamanho amostral relativamente pequeno e da baixa prevalência de insuficiência de VD observada, uma das explicações para a ausência da associação entre insuficiência de VD e uso de VD em gotas e/ou ingestão de fórmula infantil no presente estudo é o fato do mesmo ter sido realizado em um local com boas condições de exposição solar; além disso, deve ser observado que, segundo os nossos critérios, mais que 75% dos lactentes apresentavam uma exposição solar considerada adequada. Desta forma, a suplementação de VD poderia possuir um papel secundário na prevenção da DVD, ao contrário dos trabalhos anteriormente citados, quase todos realizados em locais cujas condições para uma adequada exposição solar são mais difíceis de serem alcançadas. Além disso, outro fato que poderia explicar a ausência de associação entre insuficiência de VD e uso de VD em gotas e/ou ingestão de fórmula infantil seria a baixa aderência ao uso de VD em gotas (apenas 29% das crianças usavam VD em gotas) ou, ainda – de forma não excludente -, a ingestão de volumes insuficientes de fórmula infantil para suprir as necessidades diárias da vitamina (mais de 90% dos lactentes ingeriram menos de um litro de fórmula infantil por dia). Por fim, vieses da coleta de informação a respeito do volume de fórmula infantil ingerido também poderiam ajudar a explicar tal fenômeno.

Em países de clima temperado, diversos autores (CASHMAN et al., 2016; ALONSO et al., 2015; DAWODU et al., 2014; COLE et al., 2010) mostraram uma maior prevalência de DVD em lactentes avaliados no outono e inverno, coincidindo com o período de menor insolação e de menor eficiência de síntese durante a exposição solar.

No presente estudo não houve diferenças entre as médias das concentrações séricas de 25(OH)D em relação às diferentes estações do ano. Tal fato pode ser explicado pela relativa estabilidade climática da região que, por estar situada em zona tropical, não apresenta grandes variações de temperatura e radiação UVB entre as diferentes estações durante o ano.

Carpenter et al., (2012), em estudo na cidade de Greater New Haven (EUA), observaram que crianças de cor negra apresentaram maior prevalência de DVD. Entretanto, outros estudos não observaram tal fenômeno (BENER; AL-ALI; HOFFMAN, 2009; COLE et al., 2010; DAWODU et al., 2014). Em nosso trabalho, apenas dois lactentes eram negros, fato que não permitiu essa associação; além disso, nenhum deles apresentou insuficiência de VD.

Também não observamos diferença entre as médias das concentrações séricas de 25(OH)D com relação aos sexos dos lactentes. Resultados similares foram encontrados em estudos na Nova Zelândia, Turquia e Espanha (GRANT et al., 2009; HALICIOGLU et al., 2012; ALONSO et al., 2015). A baixa porcentagem de inadequação das concentrações séricas de 25(OH)D na população estudada, a exposição solar apropriada da maior parte dos lactentes e a ausência de diferença no uso da suplementação de VD entre os sexos podem ajudar a explicar esses achados.

No presente estudo não foi observada correlação entre idade dos lactentes e suas respectivas concentrações séricas de 25(OH)D. Carpenter et al (2012) e Alonso et al (2015) encontraram uma correlação inversa entre idade e concentrações séricas de 25(OH)D em lactentes americanos e espanhóis, respectivamente. Em alguns estudos realizados com lactentes e crianças, pesquisadores observaram que as médias de 25(OH)D diminuíram com a idade (POH et al., 2016; THORISDOTTIR et al., 2016; CARPENTER et al., 2012; COLE et al., 2010; GRANT et al., 2009). Mais uma vez, a baixa porcentagem de inadequação das concentrações séricas de 25(OH)D na população estudada e a exposição solar apropriada da maior parte dos lactentes podem explicar esses achados. Vale ressaltar que a maior prevalência de DVD nos estudos analisados, foi encontrada em crianças acima de dois anos, faixa etária não estudada em nosso trabalho.

Alguns pesquisadores têm observado uma relação entre excesso de peso e DVD em lactentes e crianças (CARROLL et al., 2014; HOLICK et al., 2011; ABSOUD et al., 2011; BENNER; AL-ALI; HOFFMAN, 2009). Entretanto, alguns autores como Alonso et al (2015) e Dawodu et al (2014) não encontraram correlação entre concentrações séricas de 25(OH)D e IMC em lactentes e crianças. No presente trabalho, também não foi

observada essa associação. O tamanho amostral relativamente pequeno, aliado a baixa prevalência de concentrações séricas de 25(OH)D insuficientes na população estudada, constituem-se em prováveis explicações para tais achados.

Este estudo apresenta algumas limitações. Os lactentes estudados foram selecionados por meio de uma amostra de conveniência e não pode ser considerada como representativa da população de lactentes de Ribeirão Preto. Como já colocado anteriormente, o tamanho amostral foi relativamente pequeno e isso pode limitar o poder do estudo.

Outra limitação do estudo está relacionada à estimativa da exposição solar. Para estimá-la, utilizou-se de entrevistas com os responsáveis pelos lactentes, pois não há, até o momento, questionários validados para tal estimativa; além disso, também deve ser levado em consideração que essas estimativas podem ser imprecisas tendo em vista o grande número de fatores que interferem na exposição pessoal de UVB e na síntese cutânea de VD (McCARTY, 2008).

Optou-se em não se utilizar um inquérito alimentar para avaliar a ingestão de VD visto que a maior síntese da vitamina ocorre pela exposição solar.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho é o primeiro estudo no Brasil a determinar as concentrações séricas de 25(OH)D juntamente com as de PTH, Ca, P e FA, além de verificar a relação dessa vitamina com a exposição solar e com o uso de suplementação vitamínica em lactentes saudáveis.

Esta pesquisa poderá oferecer subsídios para outras a respeito da temática. Mais estudos são imprescindíveis para se conhecer a real prevalência da DVD em outras comunidades do Brasil, não só em lactentes, mas também, em outras faixas etárias de interesse da pediatria. Outrossim, sabendo-se que a DVD é um problema de saúde mundial que afeta a faixa etária pediátrica, maior atenção deve ser oferecida ao *status* de VD materno e infantil, iniciando-se pela gestação.

Além disso, são necessários trabalhos futuros com o intuito de investigar o nível de exposição solar que promova a síntese adequada de VD com o risco mínimo ou sem risco de câncer de pele. Por fim, estimulados por tais estudos, pesquisadores poderão construir um questionário de exposição solar específico para crianças.

10 CONCLUSÕES

Observou-se uma baixa prevalência de insuficiência de VD entre lactentes saudáveis atendidos em centros de saúde. Nenhum lactente apresentou DVD ($<12\text{ng/ml}$). Não foram observadas alterações nas concentrações séricas de Ca, P e albumina. Apenas um lactente apresentou aumento nas concentrações séricas de PTH e 35,5% dos lactentes apresentaram concentrações séricas elevadas de FA, porém nenhum desses apresentou insuficiência de VD ou DVD.

Não foram observadas associações entre concentrações séricas de 25(OH)D e sexo do lactente, nível de escolaridade e profissão da mãe, renda familiar mensal, cor de pele do lactente, estação do ano, horário, tempo e frequência de exposição solar, tipo de roupa, uso de protetor solar e estado nutricional.

Não houve correlação entre concentrações séricas de 25(OH)D e IMC, idade e marcadores bioquímicos (Ca, P e albumina).

Não houve diferença estatística quando se comparou as concentrações séricas de 25(OH)D quanto ao volume de fórmula infantil ingerido, vigência de aleitamento materno, exposição solar $\leq$ ou > 15 minutos, exposição solar fora ou no período das 10h e 15h, estação do ano, sexo e idade do lactente, renda familiar mensal e peso ao nascer.

A exposição solar e a suplementação de VD, definida pela ingestão de fórmula infantil e pelo uso de VD em gotas por lactentes, não mostraram associação com a insuficiência vitamínica.

REFERÊNCIAS

ABSLOUD, M. et al. Prevalence and predictors of vitamin D insufficiency in children: a Great Britain population based study. **PloS ONE**, Great Britain, v. 6, n.7, e 22179, 2011. doi:10.1371/journal.pone.0022179.

ABDUL-RAZZAK, K. et al. Vitamin D deficiency among healthy infants and toddlers: A prospective study from Irbid, Jordan. **Pediatrics International**, Jordan, v. 53, p. 839–845, 2011.

AGARWALL, N. et al. Vitamin D Status of term exclusively breastfed infants and their mothers from India. **Acta Paediatrica**, India, v. 99, p. 1671-74, 2010.

AGHAJAFARI, F. et al. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. **British Medical Journal**, Canada, v. 346, f1169, 2013.

AKMAN, A. O. et. al. Frequency of vitamin D insufficiency in healthy children between 1 and 16 years of age in Turkey. **Pediatrics International**, Turkey, v. 53, p.968–97, 2011.

ALONSO, M. A. et al. Can vitamin D status be assessed by serum 25(OH)D in children? **Pediatric Nephrology**, Spain, v. 30, p. 327–332, 2015.

AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY AND AAD ASSOCIATION. Position Statements. **Position Statement on Vitamin D**. Approved by the Board of Directors November 1, 2010.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. **Fat-soluble vitamins**. In: Kleinman RE, Greer FR, Eds. Pediatric Nutrition. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, p. 495-516, 2014.

ANDERSSON, B. et. al. Vitamin D status in children over three decades – Do children get enough vitamin D? **Bone Reports**, Swedish, v. 5, p. 150-52, 2016.

ARNSON, Y. et. al. Vitamin D Inflammatory Cytokines and Coronary Events: A Comprehensive Review. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, Israel, v. 45, p. 236–247, 2013. doi: 10.1007/s12016-013-8356-0.

ATAS, E. et al. Comparison between daily supplementation doses of 200 versus 400 IU of vitamin D in infants. **European Journal of Pediatrics**, Istanbul, v. 172, p.1039–1042, 2013.

AU, L. E. et al. Associations of vitamin D intake with 25-hydroxyvitamin D in overweight and racially/ ethnically diverse US children. **Journal of Academy of Nutrition and Dietetics**, v. 113, n. 11, p.1511-6, 2013.

BABU, U.S.; CALVO, M. S. Modern India and the vitamin D dilemma: Evidence for the need of a national food fortification program. **Molecular Nutrition & Food Research**, India, v. 54, p. 1134 – 47, 2010.

BALASUBRAMANIAN, S.; GANESH, R. Vitamin D deficiency in exclusively breast-fed infants. **Indian Journal of Medical Research**, India, v. 127, p. 250-5, 2008.

BASTOS, M.D.; SILVEIRA, T.R. Níveis plasmáticos de vitamina D em crianças e adolescentes com colestase. **Journal of Pediatrics**, Porto Alegre, v. 79, p. 245-52, 2003.

BATTAUT, S. et al. Vitamin D metabolism, functions and needs: from science to health claims. **European Journal of Nutrition**, France, v. 52, p. 429–441, 2013.

BESSEY, A. O; LOWRY, O. H; BROCK, M. J. A method for the rapid determination of alkaline phosphates with five cubic millimeters of serum. **The Journal of Biological Chemistry**, New York, v. 164, p. 321-9, 1946.

BLAND-SUTTON, J. B. Observation on rickets in wild animals. **Journal of Anatomy**, London, v.18, p. 363-97, 1884.

BENER, A.; AL-ALI, M.; HOFFMAN, G.F. Vitamin D deficiency in healthy children in a sunny country: associated factors. **International Journal of Food Sciences and Nutrition**, Qatari, v. 60, p. 60-70, 2009.

BISCHOFF-FERRARI, H. A. et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Switzerland, v. 84, n.1, p. 18-28, 2006.

BRAEGGER, C. et al. Vitamin D in the healthy European paediatric population. ESPGHAN Committee on Nutrition. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, Europe, v. 56, p. 692-99, 2013.

BRITO, A. et al. Less Than Adequate Vitamin D Status and Intake in Latin America and the Caribbean: a Problem of Unknown Magnitude. **Food and Nutrition Bulletin**, Chile, v. 34, n.1, 52-64, 2013.

BUENO, M. B, et al. Nutritional risk among Brazilian children 2 to 6 years old: a multicenter study. **Nutrition**, São Paulo, v. 29, p. 405-10, 2013.

BUETTNER, P.G.; RAASCH, B. A. Incidence rates of skin cancer in Townsville, Australia. **International Journal of Cancer**, Australia, v. 78, p. 587- 93, 1998.

CARPENTER, T. O. et al. Demographic, dietary, and biochemical determinants of vitamin D status in inner-city children. **The American Journal of Clinical Nutrition**, USA, v. 95, p. 137-46, 2012.

CARROLL, A. et. al. Vitamin D status in Irish Children and Adolescents: value of fortification and supplementation. **Clinical Pediatrics**, Irish, v. 53, p.1345–51, 2014.

CASHMAN, K. D. et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? **The American Journal of Clinical Nutrition**, Europe, p.1-12, 2016.

CASTRO, L.C. G. O sistema endocrinológico vitamina D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabolismo**, São Paulo, v. 55, n. 8, p. 566-75, 2011.

CODEX ALIMENTARIUS. International Food Standards. **Standard for infant formula and formulas for special medical purposes intended for infants**. Codex Stan 72-1981. Revision: 2007.

COLE, C. R. et al. 25-hydroxyvitamin D status of healthy, low-income, minority children in Atlanta, Georgia. **Pediatrics**, Atlanta, v. 125, p. 633-39, 2010.

DALY, J. Á; ERTINGSHAUSEN, G. Direct method for determining inorganic phosphate in serum with the "CentrifChem". **Clinical Chemistry**, Tarrytown, v. 18, n.3, 63-5, 1972.

DAWODU, A.; WAGNER, C. L. Prevention of vitamin D deficiency in mothers and infants worldwide - a paradigm shift. **Paediatrics and International Child Health**, USA, v. 32, n. 3, p. 3-13, 2012.

DAWODU, A. et al. Heightened attention to supplementation is needed to improve the vitamin D status of breastfeeding mothers and infants when sunshine exposure is restricted. **Maternal & Child Nutrition**, Cincinnati, v. 10, n. 3, p. 383–397, 2014.

DAWODU, A. et al. Sun Exposure and Vitamin D Supplementation in Relation to Vitamin D Status of Breastfeeding Mothers and Infants in the Global Exploration of Human Milk Study. **Nutrients**, Cincinnati, v. 7, p.1081-1093, 2015.
doi:10.3390/nu7021081.

DORI, N. et. al. Transient hyperphosphatasemia in children revisited. **Pediatrics International**, Israel, v. 52, p.866–71, 2010.

DOUMAS, B. T; WATSON, W. A; BIGGS, H. G. Albumin standards and the measurement of serum albumin with bromocresol green. **Clinica Chimica Acta**, USA, v. 31, n.1, p. 87-96, 1971.

DUNN, P.M. Francis Glisson (1597-1677) and the discovery of rickets. **Arch Dis Child Fetal Neonatal**, Bristol, v. 78, p. 154-55, 1998.

DYSON, A. et. al. The prevalence of vitamin D deficiency in children in the Northern Territory. **Journal of Paediatrics and Child Health**, Australia, v. 50, p. 47–50, 2014.

FIGUEIREDO, A. A. C. et al. Association between plasma concentrations of vitamin D metabolites and depressive symptoms throughout pregnancy in a prospective cohort

of Brazilian women. **Journal of Psychiatric Research**, Rio de Janeiro, v. 95, p. 95, p. 1-8, 2017.

GRANT, C. C. et al. Vitamin D deficiency in early childhood: prevalent in the sunny South Pacific. **Public Health Nutrition**, New Zealand, v. 12, p.1893-1901, 2009.

GRUIJI, R. Sufficient vitamin D from casual sun exposure? **Photochemistry and Photobiology**, Leiden, v. 87, p. 598–601, 2011.

HALICIOGLU, O. et al. Vitamin D status of exclusively breastfed 4 month-old infants supplemented during different seasons. **Pediatrics**, Turkey, v. 130, p. 921-27, 2012. doi:10.1542/peds.2012-0017.

HAUGEN, J. Low Prevalence of Vitamin D Insufficiency among Nepalese Infants Despite High Prevalence of Vitamin D Insufficiency among Their Mothers. **Nutrients**, Burgen, v. 8, n. 825, p. 2-12, 2016.

HESS, A. F.; UNGER, L.F. Cure of infantile rickets by sunlight. **JAMA**, New York, v. 77, p. 39-41, 1921.

HESS, A. F.; LUNDAGEMN, A. Seasonal tide of blood phosphate in infants. **JAMA**, New York, v. 79, p. 2210-212, 1931.

HESS, A. F.; WEINSTOCK, M.; HELMAN, F.D. The antirachitic value of irradiated phytosterol and cholesterol. **The Journal of Biological Chemistry**, New York, v. 63, p. 305-9, 1925.

HOFFMAN, F.L. **The mortality from cancer throughout the world**: Prudential Press; 1916.

HOLICK, M. F. Biologic effects of light: historical and new perspectives. Biologic Effects of Light Edited by Holick MF and Jung EG. **Boston Kluwer Academic Publisher**, Boston, p.11-32, 1999.

_____. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. **The American Journal of Clinical Nutrition**, United States, v.80 (supl.), p. 1678S-88S, 2004.

_____. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. **The Journal of Clinical Investigation**, United States, v. 116, p. 2062-72, 2006a.

_____. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. **Mayo Clin Proceedings**, United States, v. 81, p. 353-73, 2006b.

_____. Vitamin D deficiency. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 357, p. 266-81, 2007.

_____. Vitamin D: Evolutionary, physiological and health perspectives. **Current Drug Targets**, Boston, v. 12, p. 4-18, 2011.

HOLICK, M. F. et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical practice guideline. The **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, Boston, v. 96, p.1911-30, 2011.

HOLICK, M. F.; GARABEDIAN, M. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: FAVUS, M. J. Ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Washington, DC: **American Society for bone and mineral research**, Boston, p. 129-37, 2006.

HOLLIS, B.W. et al. Normal serum vitamin D levels. The **New England Journal of Medicine**, United States, v. 352, n. 5, p. 515-16, 2005.

HOSSEIN-NEZHAD, A.; HOLICK, M. F. Vitamin D for Health: A Global Perspective. **Mayo Clin Proceeding**, Boston, v. 88, n.7, p. 720–755, 2013.

HUH, S. et al. Prevalence of Transient Hyperphosphatasemia among Healthy Infants and Toddlers. **Pediatrics**, Boston, v. 124, n. 2, p. 703–709, 2009.
doi:10.1542/peds.2008-3093.

HYPPONEN, E. et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. **Lancet**, London, v. 358, p. 1500-03, 2001.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Conceitos de cor ou raça**. Disponível em:
<<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevidH/Andicadoresminimos/conceitos.shtm>>. Acesso em: 20 de maio. 2016.

INSTITUTO NACIONAL DE METEOROLOGIA. **Temperaturas anuais e climáticas de Ribeirão Preto**. Disponível em:
<<http://www.inmet.gov.br/portal/index.php?=clima/quantis2>>. Acesso em: 07 nov. 2016.

INSTITUTE OF MEDICINE (IOM): **Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D**. Washington, National Academies Press, 2011.

JOSHI, K.; BHATIA, V. Vitamin D deficiency in a tropical country – treatment and prevention in children. **Indian Journal of Pediatrics**, India, v. 81, n.1, p. 84-89, 2014.

KALKWARF, H. J. et al. The effect of calcium supplementation on bone density during lactation and after weaning. **The New England of Journal Medicine**, Cincinnati, v. 337, p. 523-28, 1997.

KARATEKIN, G. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. **European Journal of Clinical Nutrition**, Istanbul, v. 63, p. 473-77, 2009.

KASSAB, M. et al. Prevalence of Hypovitaminosis D Among Jordanian Healthy Infants: A Descriptive Cross Sectional Study. **Journal of Pediatric Nursing**, Jordan, v. 31, p. 119–125, 2016.

KELLY, A. et al. A cross-sectional study of vitamin D and insulin resistance in children. **Archives of Diseases in Childhood**, Philadelphia, v. 96, p. 447-52, 2011.

KHOR, G. L. et al. High prevalence of vitamin D insufficiency and its association with BMI-for-age among primary school children in Kuala Lumpur, Malaysia. **BMC Public Health**, Malaysia, v. 11, p. 1-8, 2011.

KIMLIN, M. C.; SCHALLHORN, K. A. Estimations of the human “vitamin D” UV exposure in the USA. **Photochem Photobiol Science**, Australia, v. 3, n. 11-12, p.1067–1070, 2004.

KOLETZKO, B. **Pediatric Nutrition in Practice**. Basel, Karger, p. 1-305, 2008.

LANGER-GOULD, A. et al. Vitamin D, pregnancy, breastfeeding, and postpartum multiple sclerosis relapses. **Archives of Neurology**, California, v. 68, n. 3, p. 310-13, 2011.

LAURENS, H. The physiological effects of radiation. **Physiological Reviews**, Boston, n. 8, p.1-91, 1928.

LEE, J. M. Vitamin D Deficiency in a Healthy Group of Mothers and Newborn Infants. **Clinical Pediatrics**, Michigan, v. 46, n. 1, p. 42-44, 2007.

LIGHTWOOD, R.; SHELDON, W.; HARRIS, C. Hypercalcaemia in infants and vitamin D. **British Medical Journal**, USA, n. 2, p. 149, 1956.

LITONJUA, A. A. Vitamin D deficiency as a risk factor for childhood allergic disease and asthma. **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, Boston, v. 12, p. 179–185, 2012.

LIU, P. T. et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. **Science**, Los Angeles, v. 311, p.1770 - 3, 2006.

LUND, J.; DeLUCA, H.F. Biologically active metabolite of vitamin D3 from bone, liver, and blood serum. **The Journal of Lipid Research**, Madison, v. 7, 739-44, 1966.

MADDOCK, J. et al. Vitamin D and common mental disorders in mid-life: cross-sectional and prospective findings. **Clinical Nutrition**, London, v. 21, n. 13, p. 30–37, 2013.

MANSBACH, J.M.; GINDE, A.A.; CAMARGO, C. A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels among US children aged 1 to 11 years: do children need more vitamin D? **Pediatrics**, United States, v. 124, p. 1404-10, 2009.

MANSON, J. E. et al. Vitamin D Deficiency — Is There Really a Pandemic? **The New England Journal of Medicine**, England, v. 19, p.1817-20, 2016.

MANUAL DIASORIN. **Liaison[®] 25(OH) vitamin D total Assay (310600)**, 2014.

MANUAL IMMULITE[®]. **Intact PTH, Siemens**, 2014.

MARTINS E SILVA, J. Breve história do raquitismo e da descoberta da vitamin D. Órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Reumatologia. **Acta Reumatológica Portuguesa**, Lisboa, v. 32, p. 205-229, 2007.

MATSUOKA, L.Y. et al. Racial pigmentation and the cutaneous synthesis of vitamin D. **Archives of Dermatology**, Philadelphia, v. 127, n. 4, p. 536 –538, 1991.

McCARTY, C. Sunlight exposure assessment: can we accurately assess vitamin D exposure from sunlight questionnaires? **The American Journal of Clinical Nutrition**, USA, v. 87 (suppl), p.1097S–101S, 2008.

McCOLLUM, E.V. et al. Studies on experimental rickets. XXI. An experimental demonstration of the existence of a vitamin which promotes calcium deposition. **The Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, v. 53, p. 293-312, 1922.

McNALLY, J. D. et al. Vitamin D deficiency in young children with acute lower respiratory infection. **Pediatric Pulmonology**, Canada, v. 44, p. 981-88, 2009.

MEHROTRA, P. et al. Hypovitaminosis D and Hypocalcemic Seizures in Infancy. **Indian Pediatrics**, India, v. 47, p. 581-86, 2010.

MELO, M. C. N. et al. Benign transient hyperphosphatasemia in childhood. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, São Paulo, v. 3, p.108-14, 2004.

MERLINO, L. A. et al. Women's health study. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis. **Arthritis and Rheumatism**, Iowa City, v. 50, n.1, p. 72-77, 2004.

MISRA, M. et al. Vitamin D Deficiency in children and its management: review of current knowlwdge and recommendations. American Academy of Pediatrics. **Pediatrics**, Boston, v. 122, p. 398-417, 2008.

MOJAB, C. G. Deficiência de Luz Solar e Aleitamento Materno. **Breastfeeding Abstracts**, Oregon, v. 22, n. 1, p. 3-4, 2011.

MORGAN, B. R; ARTISS, J. D; ZAK, B. Calcium determination in serum with stable alkaline Arsenazo III and triglyceride clearing. **Clinical Chemistry**, Detroit, v. 39, n.8, p.1608-12, 1993.

MORENO, L. A. et al. Health Effects related to low vitamin D concentrations: beyond bone metabolism. **Annals of Nutrition and Metabolism**, Spain, v. 59, p. 22-7, 2011.

MUNGER, K. L. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. **JAMA**, Boston, v, 296, p. 2832-38, 2006.

MUNGER, K.L. et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. **Neurology**, Boston, v. 62, p. 60-65, 2004.

MUNNS, C.F. et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. The **Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, United Kingdom, v. 101, p.394–415, 2016.

NAPGAL, S.; RATHNACHALAM, R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. **Endocrine Reviews**, USA, v. 26, p. 662-87, 2005.

CDC. Second National Report on Biochemical Indicators of Diet and Nutrition in the U.S. Population. National Center for Environmental Health Division of Laboratory Sciences. **The Centers for Disease Control and Prevention's (CDC) Division of Laboratory Sciences at the National Center for Environmental Health (NCEH/DLS)**. 2012, 495p.

NATIONAL OSTEOPOROSIS SOCIETY. **Vitamin D and Bone Health: A Practical Clinical Guideline for Management in Children and Young people**, p. 2-16, 2015.

NORMAN, A.W. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. The **American Journal of Clinical Nutrition**, USA, v. 88, p. 491S-9S, 2008.

OLIVEIRA, R. et al. Association of vitamin D insufficiency with adiposity and metabolic disorders in Brazilian adolescents. **Public Health Nutrition**, Juiz de Fora, v. 17, n.4, p.787–794, 2013. doi:10.1017/S1368980013001225.

OSTERGARD, M. et al. Vitamin D status in infants: relation to nutrition and season. **European Journal of Clinical Nutrition**, Frederiksbergv, 65, 657-60, 2011.

ÖZKAN, B. Nutritional rickets. **Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology**, Turkey, v. 2, p. 137-43, 2010.

OZCAN, A. et al. Evaluation of vitamin D prophylaxis in 3-36-month-old infants and children. **Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism**, Turkey, v. 30, n. 5, p. 543-49, 2017. DOI 10.1515/jpem-2016-0223

PALM, T. A. The geographic distribution and etiology of rickets. **Practitioner**, USA, n. 45, p. 312-42, 1890.

PALACIOS, C.; GONZALEZ, L.L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, Puerto Rico, v. 144, p. 138-45, 2014.

PLUDOWSKI, P. et al. Vitamin D supplementation and status in infants: a prospective cohort observational study. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, Poland, v. 53: 93-99, 2011.

POH, B. K. et al. 25-hydroxy-vitamin D demography and the risk of vitamin D insufficiency in the South East Asian Nutrition Surveys (SEANUTS). **Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition**, Malaysia, v. 25, p. 538-48, 2016.

PETERS, B. S. E. et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in Brazilian Adolescents. **Annals of Nutrition and Metabolism**, São Paulo, v. 54, p.15-21, 2009.

PRENTICE, A. et al. Calcium requirements of lactating Gambian mothers effects of a calcium supplement on breast-milk calcium concentration, maternal bone mineral content, and urinary calcium excretion. **The American Journal of Clinical Nutrition**, United Kingdom, v. 62, p. 58-67, 1995.

PRENTICE, A. Vitamin D deficiency: a global perspective. **Nutrition Reviews**, United Kingdom, v. 66 (supl.2), p.S153-S164, 2008.

PRENTICE A.; GOLDBERG, G.R.; SCHOENMAKERS, I. Vitamin D across the lifecycle: physiology and biomarkers. **The American Journal of Clinical Nutrition**, United Kingdom, v. 88, p. 500S-6S, 2008.

RAISZ, L. G. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. **The Journal of Clinical investigation**, USA, v. 115, n. 12, p. 3318-3325, 2005.

RAJAKUMAR, K. et al. Solar ultraviolet radiation and vitamin D. **American Journal of Public Health**, Pittsburgh, v. 97, p. 1740- 8, 2007.

RATHI N.; RATHI, A. Vitamin D and child health in the 21st Century. **Indian Pediatrics**, India, v. 48, p. 619-25, 2011.

RIACHY, R. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 protects human pancreatic islets against cytokineinduced apoptosis via down-regulation of the fast receptor. **Apoptosis**, France, v. 11, p.11:151-9, 2006.

SAGGESE, G. et al. Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. **European Journal of Pediatrics**, Italy, v. 174, p. 565–576, 2015.

SANTOS, B. R. et al. Vitamin D deficiency in girls from South Brazil: a cross-sectional study on prevalence and association with vitamin D receptor gene variants. **BMC Pediatrics**, Porto Alegre, v. 12, n.62, p. 1-7, 2012.

SAS Institute Inc., SAS/STAT® User's Guide, Versão 9.3, Cary, NC: **SAS Institute Inc.**, 2010.

SAI, A, J. et al. Relationship between vitamin D, parathyroid hormone, and bone health. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, USA, v. 96, p. 436–446, 2011.

SHAW, N.J; MUGHAL, M.Z. Vitamin D and child health: part 2 (extraskelatal and other aspects). **Archives of Disease in Childhood**, United Kingdom, v. 98, p. 368-72, 2013.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (SBP). Documento científico. **Deficiência de vitamina D em crianças e adolescentes**. Departamento de nutrologia, 2014.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (SBP). Departamento científico de Endocrinologia. **Hipovitaminose D: recomendações para o diagnóstico, tratamento e prevenção**. Guia prático de atualização, n. 1, p. 1-11, 2016.

SPECKER, B. L. et al. Sunshine exposure and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in exclusively breast-fed infants. **Journal of Pediatrics**, Ohio, v. 107, p. 372-6, 1985.

SRIVASTAVA, T. et al. Serum 25(OH)-vitamin D level in children: is there a need to change the reference range based on 2011 Institute of Medicine report? **Clinical Pediatrics**, Philadelphia, v. 52, p.178–182, 2013.

STEVEN, A.; ABRAMS, M. D. Dietary Guidelines for Calcium and Vitamin D: A New Era. **Pediatrics**, Houston, v. 127, n. 3, p. 566-69, 2011. Disponível em: <<http://www.pediatrics.org/cgi/doi/10.1542/peds.2010-3576>>.doi:10.1542/peds.2010-3576>.Acesso em: 20 de mar. 2017.

TAVARES, E.C; REGO, M.A.S. **Prematuridade e retardo de crescimento**. In: LOPEZ, F.; CAMPOS, J. D. (Org.). Tratado de Pediatria - Sociedade Brasileira de Pediatria. Barueri: Manole, 2007, p. 1315-23.

THANDRAYEN, K.; PETTIFOR, J. M. Maternal vitamin D status: implications for the development of infantile Nutritional rickets. **Endocrinology Metabolism Clinics of North America**, South Africa, v. 39, P; 303-20, 2010.

THORISDOTTIR, B. et al. Vitamin D intake and status in 6-year-old Icelandic children followed up from infancy. **Nutrients**, Iceland, v. 75, p.2-11, 2016.

THORNE-LYMAN, A.; FAWZI, W. W. Vitamin D during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: a systematic review and meta-analysis. **Paediatric and Perinatal Epidemiology**, USA, v. 26, n.1, p. 75-90, 2012.

URRUTIA-PEREIRA, M.; SOLÉ, D. Deficiência de vitamina D na gravidez e o seu impacto sobre o feto, o recém-nascido e na infância. **Revista Paulista de Pediatria**, São Paulo, v. 33, n. 1, p.104-113, 2015.

US DEPARTMENT OF AGRICULTURE. **Provisional table on the vitamin D content of foods**, 1999. Disponível em: <<http://www.nal.usda.gov>>. Acesso em: 20 de mar. 2016.

VALCOUR, A. et al. Effects of age and serum 25-OH-Vitamin D on serum parathyroid hormone levels. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, USA, v. 97, n. 11, p. 3989-95, 2012.

VOGIATZI, M.; JACOBSON-DICKMAN, E.; DEBOER, M. Vitamin D Supplementation and Risk of Toxicity in Pediatrics: A Review of Current Literature. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, New York, v. 99, n. 4, p. 1132–1141, 2014.

WACKER, M.; HOLICK, M. Sunlight and vitamin D. A global perspective for health. **Dermato-Endocrinology**, Boston, v. 5, n.1, p. 51-58, 2013.

WARD, L. M. et al. Vitamin D-deficiency rickets among children in Canada. **Canadian Medical Association Journal**, Canada, v. 177, p. 161-6, 2007.

WHISTLER, D. The rickets. **JAMA**, USA, v. 205, p. 526, 1968.

WINDAUS, A.; THIELE, W. Über die Konstitution des Vitamins D2. **Annals of Chemistry**, Göttingen, v. 521, p. 160-75, 1936.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). WHO Expert Committee on Physical status: the use and interpretation of anthropometry Physical status: **WHO Expert Committee Technical Report Series**, 854, 1995.

_____. **WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-forlength, weight-for-height and body mass index-for-age**. Methods and development. WHO (nonserial publication). Geneva, Switzerland: WHO, 2006.

_____. Health Topics. **Infant nutrition**. Disponível em: <http://www.who.int/topics/infant_nutrition/en/>. Acesso em: 21 mar. 2017.

YU, J. et al. Vitamin D3-enriched diet correlates with a decrease of amyloid plaques in the brain of AβPP transgenic mice. **Jounal of Alzheimer's Disease**, USA, v. 25, n.2, p. 295–307, 2011.

APÊNDICES

APÊNDICE A QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO E CLÍNICO NUTRICIONAL DO LACTENTE

Código da mãe ou responsável:

Idade da mãe ou responsável:

Código do lactente:

Data de nascimento do lactente:

Idade do lactente:

Sexo do lactente: () M () F

Nível de escolaridade: () ensino primário (até a 4ª série)

() ensino fundamental (da 5ª à 8ª série)

() ensino médio (1º ao 3º colegial)

() ensino superior

Renda mensal familiar: () $\leq$ 3 salários mínimos

() $>$ 3 salários mínimos

Profissão da mãe ou do responsável:

Onde o lactente passa a maior parte do dia?

() dentro de casa

() no quintal de casa

() na creche

Se o lactente permanece boa parte do dia em casa, ele realiza atividades ao ar livre?

() sim () não

Se o lactente permanece boa parte do dia na creche, ele realiza atividades ao ar livre?

() sim () não

Seu bebê usa algum medicamento de vitamina D? () sim () não

Seu bebê mama no peito? () sim () não

Seu bebê ingere fórmula infantil? () sim () não

Se sim, qual é o nome da fórmula? _____ Quantos ml (volume) de
fórmula que ele(a) ingere? _____

Avaliação antropométrica do lactente:

Peso=

Comprimento =

APÊNDICE B**QUESTIONÁRIO DE EXPOSIÇÃO SOLAR (DURANTE OS ÚLTIMOS 7 DIAS,
CONSIDERANDO O FINAL DE SEMANA)**

Data da entrevista:

Estação do ano: () primavera () verão () outono () inverno

1. Cor de pele do lactente:

- () branca
- () preta
- () amarela (oriental)
- () parda
- () indígena

2. Horário de exposição solar:

- () antes das 8:00h da manhã
- () entre 8:00h às 10:00h da manhã
- () entre 10:00h da manhã e 15:00h da tarde
- () após as 15:00h da tarde

3. Tempo de exposição solar:

- () menor que 5 minutos
- () entre 5 a 15 minutos
- () entre 15 a 30 minutos
- () maior que 30 minutos

4. Frequência de exposição solar:

- () diariamente
- () 3 a 5 vezes na semana
- () 3 vezes na semana
- () 2 vezes na semana
- () 1 vez na semana
- () raramente

5. Quando seu filho de expõe ao sol, qual tipo de roupa ele utiliza?

- () roupa que cobre apenas pernas e braços ficam expostos
- () roupa que cobre pernas e braços
- () fralda e camiseta
- () somente fralda
- () nu

6. Quando seu filho de expõe ao sol, ele utiliza chapéu ou gorro ou boné?

- () sim () não

7. Você passa protetor solar no lactente antes de expô-lo ao sol?

- () sim () não

Se sim, responda as perguntas a seguir:

7.1 Qual parte do corpo do lactente você passa o protetor solar?

- () mãos e face
- () mãos, face e braços
- () mãos, face e pernas
- () face e braços
- () face e pernas
- () somente face
- () corpo todo

7.2 Qual fator de proteção você utiliza no lactente?

- () 15
- () 20
- () 30
- () 50
- () 60

7.3 Quantos dias da semana que você passa protetor solar em seu filho antes de expô-lo ao sol?

- () todos os dias
- () entre 3 a 6 vezes na semana
- () 3 vezes na semana
- () 2 vezes na semana
- () 1 vez na semana

APÊNDICE C

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE PUERICULTURA E PEDIATRIA**

Informações sobre a pesquisa:

Título do Projeto: Concentrações séricas de vitamina D em lactentes atendidos em duas Unidades Básicas de Saúde do município de Ribeirão Preto

Pesquisadores Responsáveis: Ane Cristina Fayão Almeida (nutricionista) e

Prof. Dr. Ivan Savioli Ferraz (médico pediatra)

Telefones para contato: (16) 3602-2573 (Departamento de Puericultura e Pediatria da FMRP - USP) ou (16)98103-1020 (Ane).

O(a) senhor(a) e seu(ua) filho(a) estão sendo convidados a participar de uma pesquisa. Esta pesquisa quer estudar se seu filho tem falta de vitamina D no organismo. A vitamina D é importante para os ossos e também para proteger o organismo de certos tipos de doenças. Ela é encontrada em alguns peixes como o salmão, atum, cavala e bacalhau, mas a maior fonte é luz do sol.

Para fazermos este estudo será necessário apenas um encontro que será realizado no dia de retorno normal de consulta médica de acompanhamento de seu filho neste posto de saúde; desta forma não haverá necessidade de uma visita adicional, ou seja, retornar ao posto sem consulta médica, para a participação na pesquisa. Se o prazo do término da coleta de dados da pesquisa estiver próximo do fim (por exemplo, seu filho está com 8 meses de idade e a pesquisa terminará em 15 dias, ele precisará comparecer mais uma vez ao posto sem ter consulta médica marcada), ou ainda, a idade de seu filho estiver próximo do limite máximo para participação da pesquisa (2 anos de idade) será também necessária uma visita adicional para que ele não perca a oportunidade de participar. Neste caso, as despesas com transporte (ônibus urbano ou interurbano ou combustível), serão pagas no valor limite de R\$20,00 (vinte reais). Neste encontro, iremos pesar e medir seu filho e será coletado 4 ml de sangue (mais ou menos uma

colher de sopa de sangue) do mesmo por profissionais acostumados a fazer isto. O seu filho sentirá o desconforto da picada da agulha para colher o sangue do seu braço; para diminuir este desconforto usaremos uma agulha bem fininha. Os riscos desta coleta são mínimos: o local da picada pode ficar um pouco roxo e dolorido, mas estes desconfortos sumirão em poucos dias.

Ainda neste encontro, iremos fazer uma série de perguntas (entrevista) para o(a) senhor(a). Estas perguntas serão, principalmente, a respeito de quanto tempo e de como o seu(u) filho(a) toma sol (por exemplo: se usa ou não usa roupa quando está brincando no sol; a que horas ele(a) toma sol; se usa protetor solar quando ele(a) está no sol). Também iremos perguntar ao(a) senhor(a) sobre algumas coisas de sua família, como, por exemplo, quanto tempo os pais estudaram e o quanto ganham as pessoas que trabalham na casa. A entrevista durará mais ou menos dez minutos. O único risco do o(a) senhor(a) fornecer estas informações para nós é o de alguma pessoa, de forma não autorizada, ler a sua entrevista. Entretanto, nós faremos o máximo possível para que isto não aconteça, guardando as informações de forma bem segura.

O principal objetivo desta pesquisa, como já foi escrito, é saber se o seu filho tem ou não falta de vitamina D no organismo. Além disso, no sangue que será coletado de seu(u) filho(a) serão dosadas algumas substâncias que podem estar alteradas se a criança tiver falta de vitamina D no organismo. Estas substâncias são o paratormônio (também conhecido como PTH, um hormônio produzido por uma glândula chamada paratireóide), a fosfatase alcalina, a albumina, o cálcio e o fósforo.

Além disso, com a entrevista, o nosso estudo tem por objetivo conhecer como o seu(u) filho(a) está tomando sol, isto é, se muito ou pouco. Nós queremos saber isto porque o sol ajuda o organismo a fabricar a vitamina D.

Os resultados dos exames serão informados para o(a) senhor(a), de preferência, pessoalmente em uma consulta de rotina de seu filho no posto de saúde. Se não for possível comunicar os resultados pessoalmente, nós informaremos os resultados por telefone ou, ainda, por carta. Se o seu(u) filho(a) apresentar deficiência de vitamina D nós orientaremos o(a) senhor(a) de como fazer o tratamento. Se for necessário que o seu(u) filho(a) tome algum medicamento (vitamina), nós iremos fornecer o mesmo sem nenhum custo para o(a) senhor(a).

O(A) senhor(a) não é obrigado(a) a participar da pesquisa. Se não concordar em participar ou se quiser sair da pesquisa a qualquer momento, o(a) senhor(a) e o seu

filho(a) serão atendidos normalmente no posto de saúde, sem nenhum prejuízo ao atendimento. Pela participação no estudo, o(a) senhor(a) e seu(ua) filho(a) não receberão qualquer valor em dinheiro, mas nós garantimos que todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa serão de nossa responsabilidade.

Os dados dos exames e das entrevistas de todas as crianças que participarem deste estudo serão utilizados na tese de doutorado da pesquisadora Ane Cristina Fayão Almeida e divulgados em revistas especializadas e em congressos da área.

Todas as informações coletadas para o estudo (resultados dos exames de sangue e da entrevista) são confidenciais, isto é, secretos. Assim, os nomes do(a) senhor(a) e de seu(ua) filho(a) não aparecerão em qualquer momento do estudo, pois vocês serão identificados por um número ou código.

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA **COMO SUJEITO**

Depois que o(a) senhor(a) tiver lido este documento (chamado de “Termo de Consentimento Livre e Esclarecido”) ou que alguém tenha explicado para o(a) senhor(a), peço, por gentileza, que assine abaixo, desde que tenha entendido as informações e concorde voluntariamente (isto é, sem ser obrigado) em participar deste estudo.

Declaro também que assinei duas vias deste termo, sendo uma que ficou comigo e a outra com a pesquisadora. Declaro também que a assinatura da pesquisadora está presente em todas as vias deste termo.

Nome da criança: _____

Nome da mãe: _____

_____ **Data** ____/____/____.

Assinatura da participante

Eu expliquei o propósito deste estudo à voluntária e estou certa de que ela entendeu o motivo, os procedimentos, riscos e benefícios do estudo.

Nome da pesquisadora: Ane Cristina Fayão Almeida (CRN3 49480)

Data ____/____/____.

Assinatura da pesquisadora

Em caso de dúvidas, você também poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Centro de Saúde Escola da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (SP), na Rua Teresina 690, bairro Sumarezinho, Ribeirão Preto (SP), cep: 14.055-380, telefone: (16) 3602- 0009.

ANEXOS

ANEXO A

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Concentrações séricas de vitamina D em lactentes atendidos em uma Unidade Básica de Saúde do município de Ribeirão Preto

Pesquisador: Ane Cristina Fayão Almeida

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 30245414.4.0000.5414

Instituição Proponente: Centro de Saúde Escola da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 706.237

Data da Relatoria: 01/07/2014

Apresentação do Projeto:

Trata-se de pesquisa para obtenção de título de Doutor sobre a concentração sérica de vitamina D em lactentes atendidos em uma Unidade Básica de Saúde e sua análise para se definir uma possível deficiência deste componente. Considerando a deficiência materna desta vitamina, a amamentação exclusiva e a dependência da concentração sérica da vitamina D com a exposição direta à luz solar, será também investigado o perfil de exposição à luz solar dos lactentes e mães. O projeto apresenta extensa revisão sobre a vitamina D e sua deficiência na população. Comenta quedados de possível deficiência em lactentes do Brasil são desconhecidos pela falta de estudos e a indicação de baixos teores em lactentes de países desenvolvidos. Justifica-se, portanto a realização do trabalho e sua relevância.

Objetivo da Pesquisa:

Determinar os níveis séricos de vitamina D de uma população de lactentes adstrita a uma Unidade de Saúde municipal para definir uma possível deficiência deste componente nesta população. Analisar e associar com outros componentes séricos bem como levantar dados sobre a exposição à luz solar referida pelos pais.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O desenvolvimento de projetos de pesquisa que pretendem determinar e diagnosticar condições

Endereço: TERESINA 690

Bairro: SUMAREZINHO

CEP: 14.055-380

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3602-0009

E-mail: csecuiaba@fmrp.usp.br

Continuação do Parecer: 706.237

clínicas em grupos populacionais definidos seja por idade, localização, etnia, etc traz grandes contribuições para o estabelecimento de estratégias de promoção da saúde, prevenção de doenças e tratamento de indivíduos. Quando a busca de conhecimentos requer a coleta de amostra de material biológico dos indivíduos leva-os a riscos inerentes à coleta da amostra. Deve-se considerar que análise de amostras de sangue é prática costumeira e de rotina tanto para indivíduos sadios ou com alguma queixa. Considerando tratar-se de

população de lactentes para o estudo, os cuidados técnicos são sempre redobrados.

A unidade de saúde onde são atendidos os sujeitos da pesquisa (lactentes) é um ambulatório de Puericultura e Pediatria, portanto de atendimento específico, contando com pessoal especializado para lactentes (6 a 24 meses de idade).

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto de pesquisa pretende determinar os níveis séricos de vitamina D em lactentes para avaliar se há deficiência desta vitamina nesta faixa etária. Considera os resultados de estudos que vem mostrando deficiência desta importante vitamina em diferentes faixas etárias da população, seja em países mais ou menos desenvolvidos. Em lactentes os estudos são escassos e sugestivos de deficiência de vitamina D. Prevenção e tratamento têm sido preconizados, sendo os idosos os mais vulneráveis, mas lactentes também podem requerer cuidados especiais. Desta forma o trabalho proposto é relevante e deve ser devidamente apoiado. O projeto apresentado apresenta o detalhamento necessário. Sugere-se a adequação na apresentação dos aspectos éticos do projeto.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE é apresentado para o(a) senhor(a) e seu(ua) filho(a) buscando a anuência em coletar amostra de sangue do lactente bem como em responder a questionário sobre a criança.

O TCLE foi refeito com as recomendações assinaladas pelo CEP, preenchendo os aspectos necessários à aprovação

Recomendações:

Sugere-se a adequação na apresentação dos aspectos éticos do projeto, anteriormente solicitados. Os critérios de não inclusão dos sujeitos foram adicionados em Casuística. Critérios de inclusão

Endereço: TERESINA 690

Bairro: SUMAREZINHO

CEP: 14.055-380

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3602-0009

E-mail: csecuiaba@fmrp.usp.br

Continuação do Parecer: 706.237

não descritos, mas subentendidos serem os lactentes atendidos na unidade de saúde especificada com consentimento de mães ou responsáveis.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Recomenda-se apresentar com clareza os critérios de inclusão dos sujeitos na pesquisa. O TCLE está adequado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto aprovado.

RIBEIRAO PRETO, 02 de Julho de 2014

**Assinado por: LAÉRCIO
JOEL FRANCO
(Coordenador)**

Endereço: TERESINA 690

Bairro: SUMAREZINHO

CEP: 14.055-380

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3602-0009

E-mail: csecuiaba@fmrp.usp.br

ANEXO B

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Concentrações séricas de vitamina D em lactentes atendidos em duas Unidades Básicas de Saúde do município de Ribeirão Preto

Pesquisador: Ane Cristina Fayão Almeida

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 30245414.4.0000.5414

Instituição Proponente: Centro de Saúde Escola da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 907.547

Data da Relatoria: 01/12/2014

Apresentação do Projeto:

Trata-se de pesquisa para obtenção de título de Doutor sobre a concentração sérica de vitamina D em lactentes atendidos em Unidades Básicas de Saúde e sua análise para se definir uma possível deficiência deste componente. O projeto foi reapresentado para ampliar o local de coleta de dados, de uma UBS para 2 (duas) UBSs. Considerando a deficiência materna desta vitamina, a amamentação exclusiva e a dependência da concentração sérica da vitamina D com a exposição direta à luz solar, será também investigado o perfil de exposição à luz solar dos lactentes e mães. O projeto apresenta extensa revisão sobre a vitamina D e sua deficiência na população. Comenta quedados de possível deficiência em lactentes do Brasil são desconhecidos pela falta de estudos e a indicação de baixos teores em lactentes de países desenvolvidos. Justifica-se, portanto a realização do trabalho e sua relevância.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar os níveis séricos de vitamina D de uma população de lactentes adstrita a duas Unidades de Saúde do município de Ribeirão Preto vinculadas a unidade de ensino (USP - Universidade de São Paulo) para definir uma possível deficiência deste componente nesta população. Analisar e associar com outros componentes séricos bem como levantar dados sobre a exposição à luz solar referida

Bairro: SUMAREZINHO

CEP: 14.055-380

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3602-0009

E-mail: csecuiaba@fmrp.usp.br

--

Continuação do Parecer: 907.547

pelos pais.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O desenvolvimento de projetos de pesquisa que pretendem determinar e diagnosticar condições clínicas em grupos populacionais definidos seja por idade, localização, etnia, etc traz grandes contribuições para o estabelecimento de estratégias de promoção da saúde, prevenção de doenças e tratamento de indivíduos. Quando a busca de conhecimentos requer a coleta de amostra de material biológico dos indivíduos leva-os a riscos inerentes à coleta da amostra. Deve-se considerar que análise de amostras de sangue é prática costumeira e de rotina tanto para indivíduos sadios ou com alguma queixa. Considerando tratar-se de população de lactentes para o estudo, os cuidados técnicos são sempre redobrados.

A unidade de saúde onde são atendidos os sujeitos da pesquisa (lactentes) é um ambulatório de Puericultura e Pediatria, portanto de atendimento específico, contando com pessoal especializado para lactentes (6 a 24 meses de idade).

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto de pesquisa pretende determinar os níveis séricos de vitamina D em lactentes para avaliar se há deficiência desta vitamina nesta faixa etária. Considera os resultados de estudos que vem mostrando deficiência desta importante vitamina em diferentes faixas etárias da população, seja em países mais ou menos desenvolvidos. Em lactentes os estudos são escassos e sugestivos de deficiência de vitamina D. Prevenção e tratamento têm sido preconizados, sendo os idosos os mais vulneráveis, mas lactentes também podem requerer cuidados especiais. Desta forma o trabalho proposto é relevante e deve ser devidamente apoiado. O projeto apresentado apresenta o detalhamento necessário. Sugere-se a adequação na apresentação dos aspectos éticos do projeto.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE é apresentado para o(a) senhor(a) e seu(ua) filho(a) buscando a anuência em coletar amostra de sangue do lactente bem como em responder a questionário sobre a criança.

O TCLE foi refeito com as recomendações assinaladas pelo CEP, preenchendo os aspectos necessários à aprovação

Recomendações:

As recomendações previamente apresentadas foram corrigidas e nesta solicitação o projeto foi alterado no sentido de ampliar o local do estudo para duas UBSs. Isto estará garantindo alcançar o numero de sujeitos necessários à pesquisa, apesar de possíveis reveses. Á pagina 13, penúltimo parágrafo em ASPECTOS ÉTICOS corrigir "biológico" para "pais biológicos". Na página 19 corrigir na

Endereço: TERESINA 690

Bairro: SUMAREZINHO

CEP: 14.055-380

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3602-0009

E-mail: csecuiaba@fmrp.usp.br

Continuação do Parecer: 907.547

tabela a data do cronograma para a coleta de dados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Inseridas as 2 correções de digitação e data, o projeto está correto.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Solicitação de ampliação do local de coleta de dados para a investigação. Apresenta concordância da chefia da unidade e o projeto manterá os objetivos e metodologia já aprovados anteriormente.

Aprovado ad referendum.

RIBEIRAO PRETO, 10 de Dezembro de 2014

**Assinado por: LAÉRCIO
JOEL FRANCO
(Coordenador)**

Endereço: TERESINA 690

Bairro: SUMAREZINHO

CEP: 14.055-380

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3602-0009

E-mail: csecuiaba@fmrp.usp.br