

BMJ Best Practice

Deficiência de vitamina D

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	6
Fisiopatologia	7
Classificação	10
Prevenção	12
Prevenção primária	12
Rastreamento	13
Prevenção secundária	14
Diagnóstico	15
Caso clínico	15
Abordagem passo a passo do diagnóstico	15
Fatores de risco	18
Anamnese e exame físico	21
Exames diagnóstico	23
Diagnóstico diferencial	25
Critérios de diagnóstico	27
Tratamento	29
Abordagem passo a passo do tratamento	29
Visão geral do tratamento	30
Opções de tratamento	32
Acompanhamento	40
Recomendações	40
Complicações	41
Prognóstico	43
Diretrizes	45
Diretrizes de diagnóstico	45
Diretrizes de tratamento	45
Nível de evidência	47
Referências	48
Imagens	56
Aviso legal	66

Resumo

- ◇ A deficiência nutricional mais comum do mundo, caracterizada por 25-hidroxivitamina D sérica <50 nanomoles/L (<20 nanogramas/mL). Um nível de 25-hidroxivitamina D sérica entre 52 e 72 nanomoles/L (21 e 29 nanogramas/mL) é considerado insuficiência de vitamina D.
- ◇ As principais causas incluem evitar o sol, usar protetor solar, pigmentação da pele elevada, ingestão inadequada de vitamina D alimentar e suplementar, síndromes de má absorção, obesidade e uso de medicamentos.
- ◇ Os distúrbios adquiridos e hereditários que reduzem ou impedem o metabolismo de 25-hidroxivitamina D em 1,25-di-hidroxivitamina D também se manifestam com anormalidades bioquímicas e esqueléticas observadas na deficiência de vitamina D, mas em uma forma mais grave.
- ◇ A maioria dos pacientes é assintomática. A deficiência de vitamina D grave prolongada causa retardo de crescimento e raquitismo em crianças e osteomalácia, osteopenia e osteoporose em adultos.
- ◇ A deficiência de vitamina D e a insuficiência de vitamina D são corrigidas administrando-se vitamina D2 ou D3 em doses terapêuticas, seguidas por doses de manutenção por toda a vida; deve-se encorajar uma exposição razoável e adequada à luz solar.
- ◇ A reposição adicional de 1,25-di-hidroxivitamina D ou um de seus análogos ativos é necessária para os aqueles que apresentam distúrbios do metabolismo de vitamina D.

Definição

Para maximizar os efeitos da vitamina D no esqueleto e no metabolismo do cálcio, o nível de 25-hidroxivitamina D sérica deve ser >75 nanomoles/L (>30 nanogramas/mL). Por isso, a deficiência de vitamina D é definida como um nível de 25-hidroxivitamina D sérica de <50 nanomoles/L (<20 nanogramas/mL), enquanto que um nível de 25-hidroxivitamina D entre 52 e 72 nanomoles/L (21 e 29 nanogramas/mL) é considerado insuficiência de vitamina.[1] [2] [3] [4]

A deficiência de vitamina D é o quadro clínico mais subdiagnosticado em crianças e adultos. Isso ocorre em grande parte porque os pacientes geralmente só apresentam sinais e sintomas clínicos evidentes quando a deficiência se torna grave e prolongada. As crianças com deficiência de vitamina D estabelecida apresentam características de raquitismo (anormalidades esqueléticas, atraso de desenvolvimento, retardo do crescimento pôndero-estatural), enquanto que os adultos apresentam sinais e sintomas de osteomalácia (dor e sensibilidade nos ossos, fraqueza muscular proximal relatada como dificuldade para se levantar de uma posição sentada).

Além dos efeitos esqueléticos, sabe-se atualmente que a deficiência de vitamina D aumenta o risco de várias doenças crônicas, inclusive câncer, doenças autoimunes, diabetes do tipo 2, cardiopatias e hipertensão, disfunção neurocognitiva, doenças infecciosas (inclusive infecções do trato respiratório superior e tuberculose) e osteoartrite, bem como depressão e esquizofrenia.[1]

Epidemiologia

A deficiência de vitamina D é a deficiência nutricional mais comum do mundo em crianças e adultos.[1] [4] [8] [9] [10] [11] Nos EUA e na Europa, $>40\%$ da população adulta >50 anos de idade tem deficiência de vitamina D.[1] Níveis de 25-hidroxivitamina D sérica consistentes com a deficiência de vitamina D (<50 nanomoles/L [<20 nanogramas/mL]) foram relatados em 48% de meninas pré-adolescentes brancas, 52% de meninas e meninos adolescentes hispânicos e negros norte-americanos e 32% de adultos jovens saudáveis.[12] [13] [14] [15] No Tibete e na Mongólia, a deficiência de vitamina D causadora de raquitismo clínico é descrita em 60% dos lactentes.[16] O enriquecimento de alimentos com vitamina D e o uso de suplementos vitamínicos reduziram muito a incidência de deficiência de vitamina D clinicamente significativa em países desenvolvidos. Apesar disso, a deficiência de vitamina D ainda ocorre com o consumo de alimentos não enriquecidos, especialmente no caso de pouca exposição à luz solar.

Atualmente, sabe-se que a deficiência de vitamina D aumenta o risco de várias doenças crônicas, inclusive câncer, doenças autoimunes, diabetes do tipo 2, cardiopatias e hipertensão, disfunção neurocognitiva e doenças infecciosas (inclusive infecções do trato respiratório superior e tuberculose), bem como osteoartrite.[1] [4] [17]

Há relatos de uma forte relação entre a deficiência de vitamina D e o aumento do risco de câncer de próstata, cólon, mama, ovário e pâncreas, entre muitos outros.[18] [19] Estima-se que o aumento da ingestão de vitamina D para 1000 unidades internacionais (UI) de vitamina D ao dia reduza o risco de câncer colorretal em 50%.[20] Além disso, um estudo observou que as mulheres com níveis séricos mais elevados de 25-hidroxivitamina D (em média 120 nanomoles/L [48 nanogramas/mL]) tiveram uma redução de 50% do risco de desenvolver câncer de mama.[21] Em outro estudo, o risco de desenvolver câncer de mama foi reduzido em $>60\%$ em mulheres do Canadá expostas à luz solar quando adolescentes e adultas jovens (causando a produção cutânea de vitamina D).[22]

Um estudo na Finlândia descobriu que os lactentes que receberam 2000 UI de vitamina D ao dia no primeiro ano de vida reduziram o risco de diabetes do tipo 1 em 78% 31 anos mais tarde.[23] Além disso, demonstrou-se que mulheres com uma alta ingestão de vitamina D apresentam redução >40% do risco de desenvolver esclerose múltipla e artrite reumatoide.[24] [25] Um estudo em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) de início juvenil sugeriu que a suplementação com vitamina D3 por 24 semanas foi eficaz em diminuir a atividade da doença e melhorar a fadiga.[26]

Os resultados da terceira National Health and Nutrition Examination Survey (pesquisa nacional de avaliação da saúde e nutrição [NHANES 3]) revelaram que, para os adultos com os níveis mais altos de 25-hidroxivitamina D sérica, o risco relativo de desenvolver diabetes do tipo 2 foi reduzido em 33%.[27] [28] Para mulheres menopausadas que receberam 2000 UI de vitamina D ao dia por 1 ano, o risco de desenvolver infecções do trato respiratório superior foi reduzido em 90%. Esses dados são consistentes com a observação da NHANES 3 demonstrando que crianças e adultos com os níveis séricos mais altos de 25-hidroxivitamina D tiveram menor probabilidade de desenvolver infecções do trato respiratório ao longo do ano.[17] [28] [29] As crianças em idade escolar na Mongólia que ingeriram leite enriquecido com 300 UI de vitamina D3 apresentaram uma redução de aproximadamente 50% no risco de ter uma infecção respiratória aguda.[30] Além disso, um estudo revelou que as crianças no Japão que receberam 1200 UI de vitamina D3 de dezembro ao fim de março demonstraram um risco reduzido de infecção por influenza de quase 50%.[31]

A deficiência de vitamina D está associada a um aumento do risco de hipertensão e cardiopatia.[32] [33] Um estudo que examinou o nível de vitamina D em participantes do Framingham Offspring Study sem doença cardiovascular (DCV) prévia demonstrou um aumento do risco de desenvolver um infarto do miocárdio de 50% se o paciente tivesse deficiência de vitamina D. Sugeriu-se também que os pacientes com DCV que têm deficiência de vitamina D apresentam um risco de mortalidade maior.[34] 1[B]Evidence Além disso, demonstrou-se que adultos com um nível sérico de 25-hidroxivitamina D de >72 nanomoles/L (>29 nanogramas/mL) tiveram uma redução de 80% do risco de desenvolver doença vascular periférica.[35] Dois estudos demonstraram que a deficiência de vitamina D pode ser considerada um fator de risco para morte súbita cardíaca e acidente vascular cerebral (AVC) fatal.[36] [37] Grandes estudos epidemiológicos relataram consistentemente que a deficiência de vitamina D confere um aumento do risco de mortalidade, doença cardiovascular e câncer (especialmente câncer colorretal).[38] [39] Os pacientes do Framingham Heart Study que tinham deficiência de vitamina D demonstraram um aumento do risco de desenvolver osteoartrite.[40] Entretanto, alguns estudos levantaram dúvidas sobre o valor e a efetividade da suplementação vitamínica na prevenção de câncer, eventos cardiovasculares e declínio cognitivo[41] [42] [43] e tratamento da hipertensão.[44]

Observou-se também que a deficiência de vitamina D está associada à pré-eclâmpsia, baixo peso ao nascer e nascimento pré-termo e ao aumento do risco de ter um parto cesáreo.[45] [46] [47] [48] A suplementação de vitamina D3 durante o terceiro trimestre melhorou o crescimento linear pós-parto.[49] Com base nas evidências disponíveis, uma metanálise revelou que há uma associação entre níveis de vitamina D e diversos desfechos em crianças, incluindo peso ao nascer e cáries dentais.[50]

Além disso, sugeriu-se que muitas disparidades de saúde em norte-americanos negros se devem à deficiência de vitamina D.[51] Os norte-americanos negros têm um risco mais elevado de desenvolver hipertensão e diabetes do tipo 2 que os norte-americanos brancos. Eles também têm uma incidência maior de câncer de próstata, cólon e mama, que tende a ser mais agressivo. Além disso, os norte-americanos negros apresentam um risco mais elevado de contrair tuberculose, especialmente a doença mais agressiva, o que se atribui, em parte, à deficiência de vitamina D.[52]

A deficiência de vitamina D também foi relacionada a um aumento da incidência de esquizofrenia, doença de Parkinson, disfunção cognitiva, doença de Alzheimer, demência e depressão, embora sejam necessárias pesquisas adicionais a esse respeito.[49] [50] [53] Além disso, demonstrou-se que a alta ingestão de vitamina D diminui a incidência de infecções respiratórias agudas, asma e sibilância.[54] [1] [55] [56]

Etiologia

A principal fonte de vitamina D para a maioria dos seres humanos é a exposição à luz solar. Evitar a exposição ao sol, inclusive com o uso excessivo de filtro solar (o fator de proteção solar [FPS] 8 reduz a produção de vitamina D em 92.5%, e FPS 30 reduz a produção da vitamina D em cerca de 95%), a estação do ano, a latitude e a hora do dia, influenciam fortemente na produção de vitamina D cutânea.[1] [5] [57] Além disso, a maior pigmentação da pele é considerada um fator de risco devido à ação de filtragem do sol da melanina, com redução da produção de vitamina D na pele. O envelhecimento também é considerado um fator de risco porque a capacidade da pele de produzir vitamina D diminui com a idade (uma pessoa de 70 anos de idade tem uma redução de 70% na produção de vitamina D comparado a um adulto jovem).[58]

A ingestão alimentar e suplementar inadequada de vitamina D é outra causa importante. Os lactentes que recebem nutrição unicamente do leite materno, sem suplementação de vitamina D, estão particularmente em risco. Pacientes com síndromes de má absorção intestinal, inclusive doença celíaca, fibrose cística, doença de Crohn, doença de Whipple ou síndrome do intestino curto, bem como aqueles que foram submetidos à cirurgia de bypass gástrico, são incapazes de absorver vitamina D ou a absorvem de forma insuficiente.[59] Ao nascer, a maioria dos lactentes extremamente prematuros apresentam deficiência bioquímica de vitamina C. O risco é reduzido ou pode ser prevenido com suplementação de vitamina D.[60] A insuficiência hepática grave está associada à má absorção de gordura, causando deficiência de vitamina D; quando mais de 90% do fígado está comprometido, ele é incapaz de produzir 25-hidroxivitamina D suficiente.[1] A gordura corporal armazena vitamina D. Contudo, quando o índice de massa corporal (IMC) é >30, ela sequestra vitamina D; por isso, a obesidade aumenta o risco de deficiência de vitamina D.[61] O uso de glicocorticoides, medicamentos antiepilépticos, terapia antirretroviral altamente ativa, rifampicina e erva-de-são-joão também podem causar deficiência de vitamina D devido à ativação dos receptores esteroides e xenobióticos, provocando a ativação do mecanismo enzimático que destrói a 25-hidroxivitamina D e a 1,25-di-hidroxivitamina D.[1] [62]

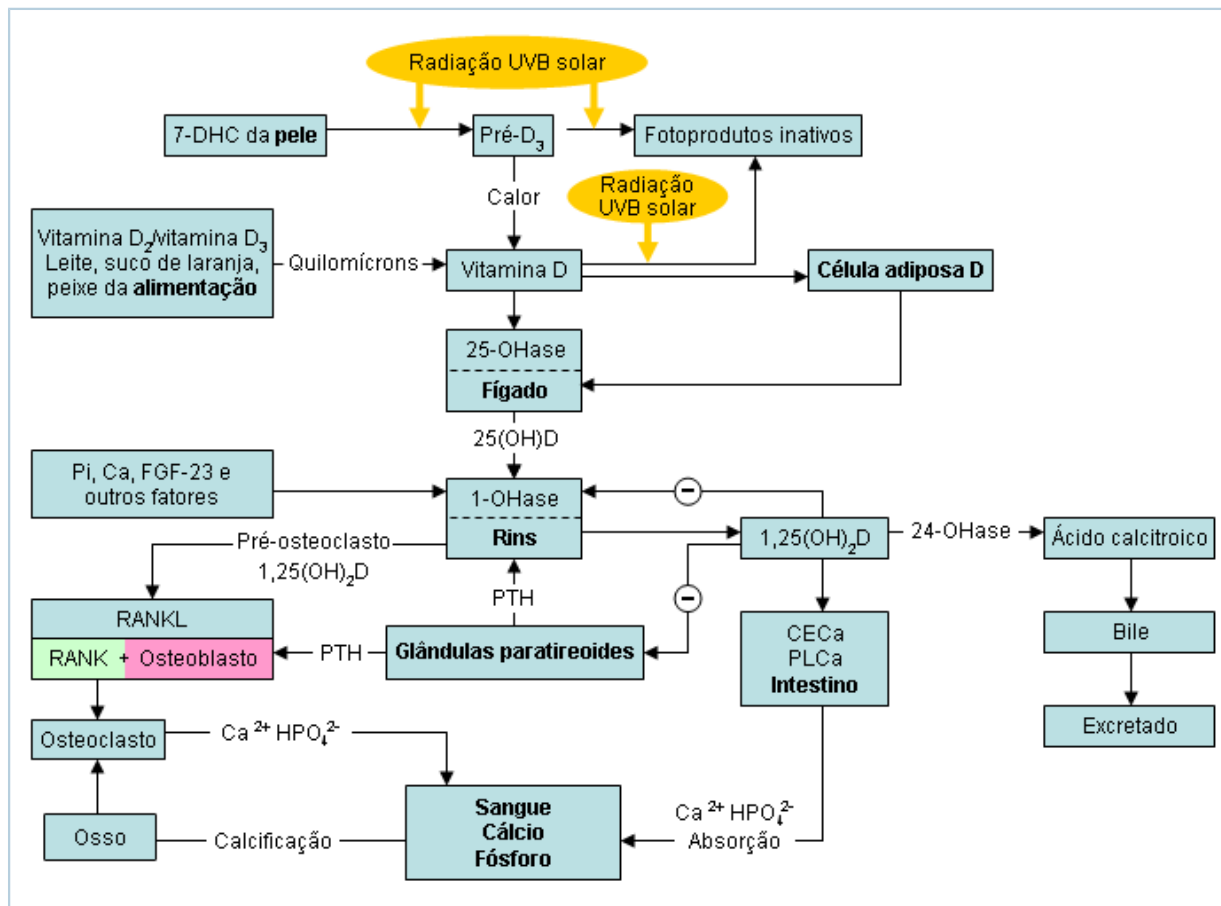
Raramente, pode ocorrer uma síndrome de deficiência de vitamina D em consequência de vários distúrbios hereditários que reduzem ou impedem o metabolismo de 25-hidroxivitamina D em 1,25-di-hidroxivitamina D.[5] Entre eles está o raquitismo por pseudodeficiência de vitamina D, o raquitismo resistente à vitamina D, o raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X e o raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante. Além disso, um tumor benigno ou maligno pode produzir uma quantidade excessiva do fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF-23), causando hipofosfatemia grave, baixos níveis de 1,25-di-hidroxivitamina D sérica e, conseqüentemente, osteomalácia oncogênica.[1] [5]

Os pacientes com doença renal crônica são incapazes de produzir 1,25-di-hidroxivitamina D suficiente para regular o metabolismo de cálcio. Isso resulta em hiperparatireoidismo secundário e doença óssea metabólica. Distúrbios granulomatosos (por exemplo, sarcoidose e tuberculose), hiperparatireoidismo primário e hipertireoidismo provocam o aumento do metabolismo de 25-hidroxivitamina D em 1,25-di-hidroxivitamina D, resultando em níveis reduzidos de 25-hidroxivitamina D.

Fisiopatologia

Metabolismo de vitamina D normal

- A vitamina D₃ obtida pela pele, e a vitamina D₂ ou D₃ obtida pela dieta, são biologicamente inativas e exigem a hidroxilação no fígado para formar a 25-hidroxivitamina D. Essa é a principal forma circulante de vitamina D usada para determinar o nível de vitamina D. A 25-hidroxivitamina D também é inativa e é hidroxilada nos rins em 1,25-di-hidroxivitamina D.



Produção, metabolismo e funções biológicas da vitamina D no metabolismo do cálcio e na saúde óssea (D representa D₂ e D₃). Abreviações: CECa, canal epitelial de cálcio; FGF-23, fator de crescimento de fibroblastos 23; PLCa, calbindina; pré-D₃, pré-vitamina D₃; RANKL, ligante do receptor ativador de fator nuclear kappa-B; 1,25(OH)₂D, 1,25-di-hidroxivitamina D; 1-OHase, 25-hidroxicolecalciferol 1-hidroxilase; 7-DHC, 7-dehidrocolesterol; 24-OHase, 1,25-di-hidroxivitamina D-24-hidroxilase; 25-OHase, vitamina D-25-hidroxilase; 25(OH)D, 25-hidroxivitamina D

Criado por M.F. Holick, PhD, MD; usado com permissão

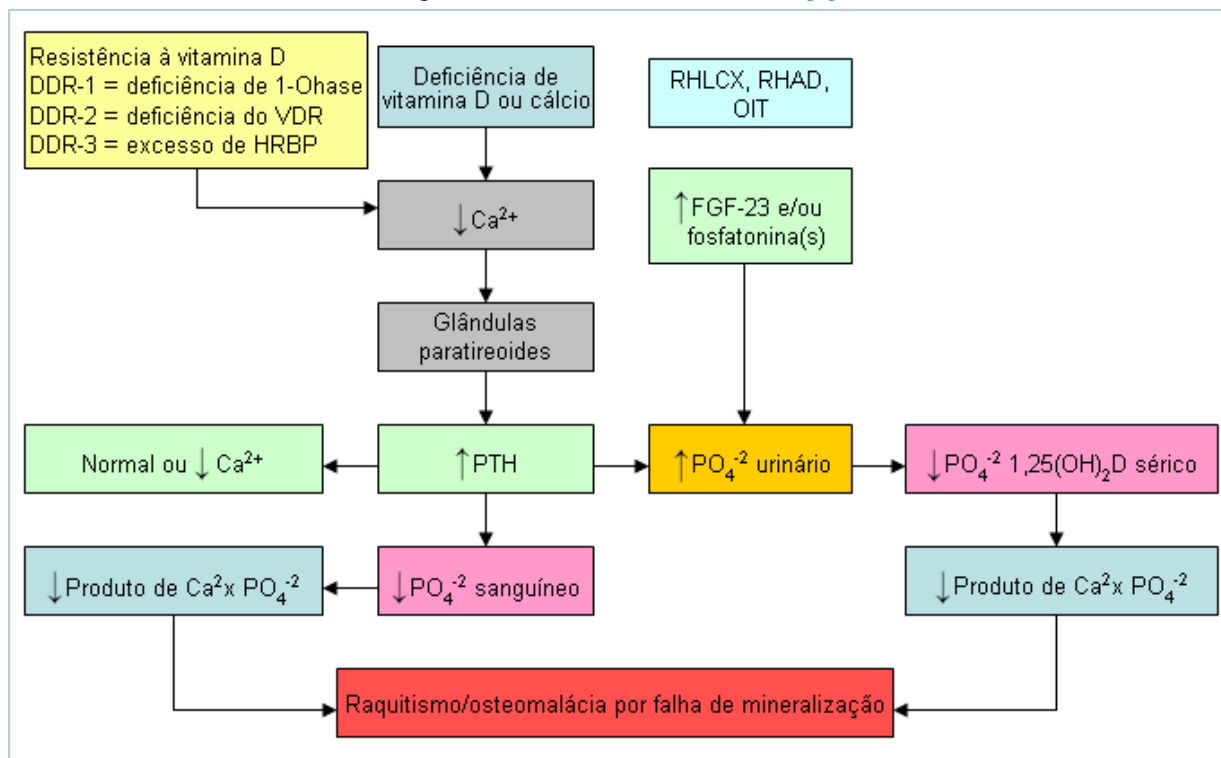
[Fig-2]

Ação esquelética da vitamina D

- Crianças: a deficiência de vitamina D é a causa mais comum de raquitismo.[1] [5] A deficiência de vitamina D evita a absorção eficiente de cálcio e fósforo alimentar. A má absorção de cálcio provoca uma queda no cálcio ionizado sérico, causando hiperparatireoidismo secundário. O paratormônio (PTH) diminui a reabsorção do fósforo nos rins, causando a perda de fósforo pela urina. Por isso, o cálcio sérico geralmente é normal em um lactente ou criança com deficiência de vitamina D.

Entretanto, o nível de fósforo sérico é baixo ou normal-baixo e portanto há um produto cálcio-fósforo inadequado, o que causa um defeito na mineralização da matriz de colágeno.

- Adultos: a deficiência de vitamina D causa um aumento dos níveis de PTH, que por sua vez aumenta a atividade osteoclástica, provocando a remoção da matriz e do mineral do esqueleto. Por isso, a deficiência de vitamina D em adultos reduz o conteúdo mineral ósseo, causando osteopenia e osteoporose. Além disso, o hiperparatireoidismo secundário provoca a perda de fósforo nos rins, resultando em cálcio sérico normal com nível de fósforo sérico normal-baixo. O resultado é um produto de cálcio-fósforo baixo no sangue, que impede que a matriz óssea seja mineralizada, causando osteomalácia. Por isso, para adultos, a deficiência de vitamina D está associada a cálcio sérico normal, fósforo sérico normal-baixo ou normal, PTH elevado e fosfatase alcalina normal ou elevada. O nível sanguíneo de 25-hidroxivitamina D é <75 nanomoles/L (<30 nanogramas/mL) e o nível de 1,25-di-hidroxivitamina D geralmente é normal ou elevado.[1]



Efeitos diferenciais de vários distúrbios de cálcio, fósforo, ósseos e de metabolismo da vitamina D em níveis séricos de cálcio, fósforo e 1,25-di-hidroxivitamina D. Abreviações: FGF-23, fator de crescimento de fibroblastos 23; OIT, osteomalácia induzida por tumor; PLRH, proteína de ligação ribonuclear heteróloga; RHAD, raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante; RHLX, raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X; RVD, resistente à vitamina D; 1-OHase, 25-hidroxilecalciferol 1-hidroxilase

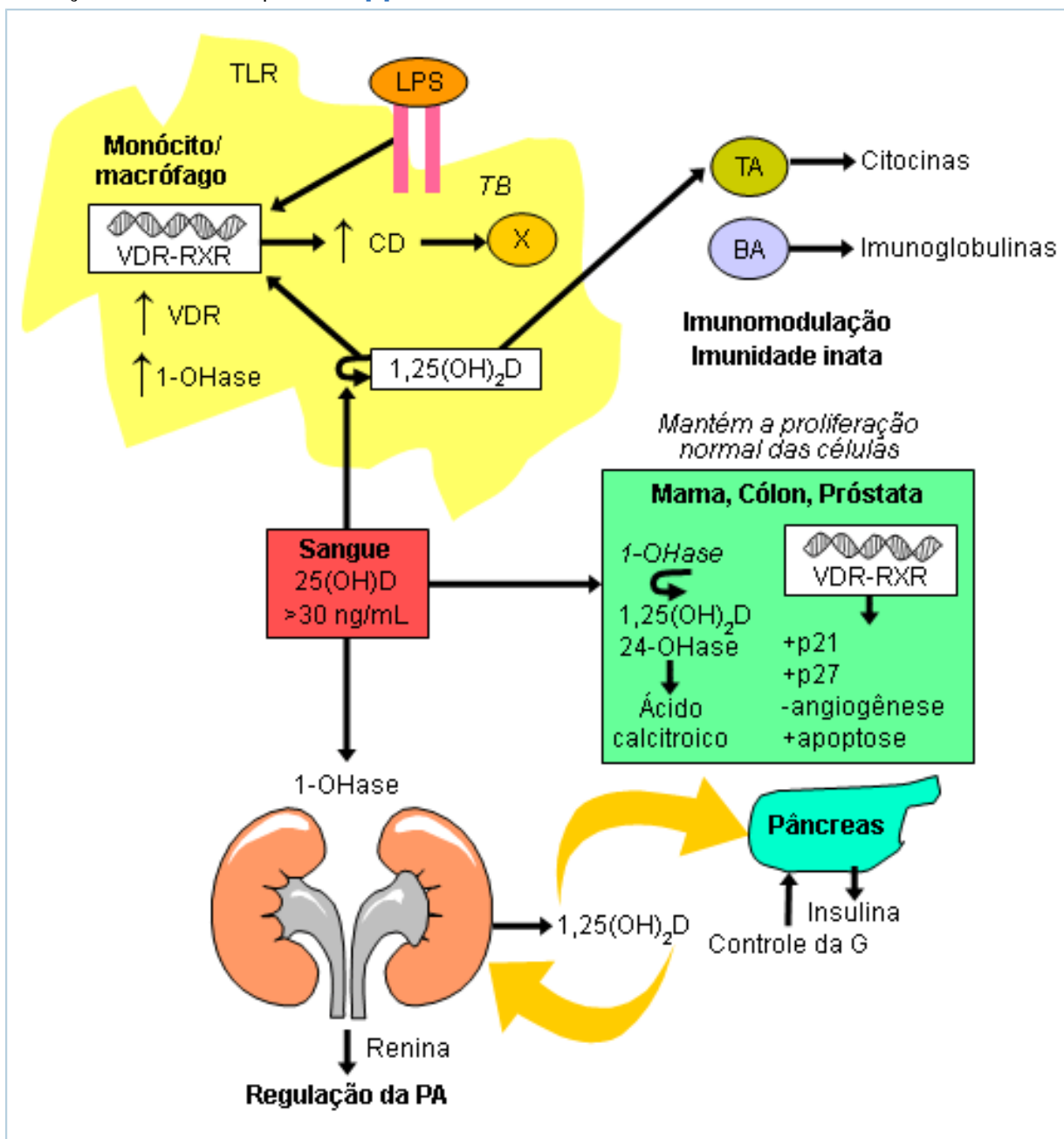
Criado por M.F. Holick, PhD, MD; usado com permissão

[Fig-4]

Ação não esquelética da vitamina D

- Os linfócitos T e B ativados têm um receptor de vitamina D, e suas atividades imunológicas são reguladas pela 1,25-di-hidroxivitamina D.[1] Os macrófagos produzem 1,25-di-hidroxivitamina D com a finalidade de induzir a produção de catelicidina, uma proteína que mata agentes infecciosos, inclusive bacilos da tuberculose.[52] Além disso, a 1,25-di-hidroxivitamina D produzida nos monócitos ou macrófagos provavelmente é liberada para agir localmente nos linfócitos T e B ativados, que regulam a síntese de citocina e imunoglobulina, respectivamente. Demonstrou-se que o risco de cânceres

comuns é reduzido na presença de níveis de 25-hidroxivitamina D normais. Acredita-se que isso se deva à produção de 1,25-di-hidroxivitamina D na mama, cólon, próstata e outros tecidos, mantendo a proliferação e diferenciação celular normal. Acredita-se que o efeito da vitamina D na redução do diabetes do tipo 2 deva-se ao fato de a 1,25-di-hidroxivitamina D (produzida nos rins) entrar na circulação e realizar a down-regulação (down-regulation) da produção renal de renina, e estimular a secreção de insulina no pâncreas.[1]



Produção extrarrenal de 1,25-di-hidroxivitamina D para modular a função imunológica, o crescimento celular e a produção de insulina. Abreviações: BA, linfócito B ativado; CD, catelicidina; G, glicemia; LPS, lipopolissacarídeos; TA, linfócito T ativado; TLR, receptor do tipo Toll; VDR-RXR, receptor de vitamina D-receptor de retinoide X; 1,25(OH)₂D, 1,25-di-hidroxivitamina D; 1-OHase, 25-hidroxicolecalciferol 1-hidroxilase; 24-OHase, 1,25-di-hidroxivitamina D-24-hidroxilase; 25(OH)D, 25-hidroxivitamina D

Criado por M.F. Holick, PhD, MD; usado com permissão

Classificação

Classificação etiológica[1]

Adquirida:

- Nutricional
 - Relacionada à deficiência alimentar, má absorção ou falta de exposição aos raios ultravioleta B.
- Induzida por medicamentos
 - Devido à destruição de 25-hidroxivitamina D e 1,25-di-hidroxivitamina D.
- Doença renal crônica
 - Devido à síntese reduzida de 1,25-di-hidroxivitamina D.
- Distúrbios granulomatosos
 - Os macrófagos no granuloma podem causar o aumento do metabolismo de 25-hidroxivitamina D em 1,25-di-hidroxivitamina D, provocando um aumento de expressão da enzima 24-hidroxilase, que por sua vez aumenta a destruição de 25-hidroxivitamina D e de 1,25-di-hidroxivitamina D, resultando na deficiência de vitamina D.[1] [4]
- Hiperparatireoidismo primário
 - Devido ao aumento do metabolismo de 25-hidroxivitamina D em 1,25-di-hidroxivitamina D.
- Hipertireoidismo
 - Devido ao metabolismo aumentado de 25-hidroxivitamina D.
- Osteomalácia oncogênica
 - Devido à produção do fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF-23) e outras fosfatoninas por um tumor benigno ou maligno; a hiperfosfatúria e a hipofosfatemia graves causam baixos níveis de 1,25-di-hidroxivitamina D sérica associados à osteomalácia.[1] [5]

Hereditária:

- Raquitismo por pseudodeficiência de vitamina D (raquitismo dependente de vitamina D do tipo 1)
 - Devido a uma mutação pontual da 25-hidroxivitamina D-1-hidroxilase; associado a um nível baixo ou não detectável de 1,25-di-hidroxivitamina D sérica.
- Raquitismo resistente à vitamina D (raquitismo dependente de vitamina D do tipo 2)
 - Devido a uma mutação pontual do receptor de vitamina D; associado a um nível muito elevado de 1,25-di-hidroxivitamina D sérica.
- Raquitismo dependente de vitamina D do tipo 3

- Devido ao aumento de expressão de uma proteína de ligação ao elemento de resposta hormonal causando resistência; associado a anormalidades bioquímicas idênticas ao raquitismo resistente à vitamina D, inclusive um nível elevado de 1,25-di-hidroxitamina D sérica. Entretanto, diferentemente do raquitismo resistente à vitamina D, há a presença de um receptor de vitamina D normal.[6]
- Raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X
 - Devido a uma mutação do gene PHEX que provoca uma redução do metabolismo de FGF-23 e outras fosfatoninas, causando hiperfosfatúria e hipofosfatemia graves, responsáveis pelo raquitismo grave. O nível de 1,25-di-hidroxitamina D sérica é inadequadamente baixo para a presença de hipofosfatemia.
- Raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante
 - Devido a uma mutação, as proteínas FGF-23 são menos sensíveis à proteólise, levando a hiperfosfatúria e hipofosfatemia graves, causando raquitismo grave. O nível de 1,25-di-hidroxitamina D sérica é inadequadamente baixo para a presença de hipofosfatemia.

Prevenção primária

É impossível obter uma quantidade adequada de vitamina D unicamente de fontes alimentares (fontes naturais e alimentos enriquecidos de vitamina D). Por isso, uma combinação de exposição ao sol razoável e suplementação de vitamina D adequada para todas as crianças e adultos evitará a deficiência/insuficiência de vitamina D na população geral, maximizando a saúde óssea e reduzindo o risco de muitas doenças crônicas associadas à deficiência/insuficiência de vitamina D. No entanto, por diversos motivos, mesmo nas áreas mais ensolaradas do mundo, incluindo Oriente Médio, Índia, Colômbia, México, Brasil e Austrália, a deficiência e a insuficiência de vitamina D são comuns devido a exposição inadequada ao sol.^[1] A quantidade de exposição ao sol necessária depende da hora do dia, estação do ano, latitude (a vitamina D não pode ser produzida no inverno a menos que seja abaixo de uma latitude de cerca de 35°) e pigmentação da pele.^{[1] [57] [72]}

Desde o nascimento e durante toda a infância, a American Academy of Pediatrics recomenda 400 unidades internacionais (UI) de vitamina D/dia.^[73] O Institute of Medicine (IOM) recomenda que lactentes de 0 a 12 meses recebam 400 UI de vitamina D/dia e crianças de 1 ano ou mais, bem como adultos, recebam 600 UI de vitamina D ao dia.^[65] Além disso, de acordo com a literatura disponível, o IOM recomendou o limite máximo para lactentes de 0 a 6 meses e 6 a 12 meses de 1000 e 1500 UI de vitamina D ao dia respectivamente. O limite máximo foi aumentado para 2500 e 3000 UI de vitamina D ao dia para crianças de 1 a 3 anos de idade e 4 a 8 anos de idade respectivamente. Para crianças com mais de 8 anos de idade e todos os adultos, o limite máximo foi elevado para 4000 UI de vitamina D ao dia.^[65] Considera-se que cerca de 1000 UI seja seguro para crianças de 1 ano de idade ou menos e 2000 UI para crianças de 1 ano ou mais.^{[1] [12] [74]} Em um adulto com peso normal, para cada 100 UI de vitamina D ingerida, o nível sérico de 25-hidroxivitamina D aumenta em aproximadamente 1 nanograma/mL.^[75] Por isso, para obter um nível sérico de 25-hidroxivitamina D >75 nanomoles/L (>30 nanogramas/mL), são necessárias 2000 a 3000 UI de vitamina D/dia. Adultos obesos (índice de massa corporal [IMC] >30) requerem uma dose diária 2 a 3 vezes maior que a normal recomendada para obter o mesmo nível.^{[1] [4]}

Fonte	Conteúdo de vitamina D UI = 25 nanogramas
Fontes naturais	
Salmão fresco selvagem	~600-1000 UI/100 g de vitamina D ₃
Salmão fresco de viveiro	~100-250 UI/100 g de vitamina D ₃ , vitamina D ₂
Salmão enlatado	~300-600 UI/100 g de vitamina D ₃
Sardinha enlatada	~300 UI/100 g de vitamina D ₃
Cavalinha enlatada	~250 UI/100 g de vitamina D ₃
Atum enlatado	236 UI/100 g de vitamina D ₃
Óleo de fígado de bacalhau	~400-1000 UI/5 mL de vitamina D ₃
Cogumelo shiitake fresco	~100 UI/100 g de vitamina D ₂
Cogumelo shiitake desidratado	~1600 UI/100 g de vitamina D ₂
Gema de ovo	~20 UI/gema de vitamina D ₃ ou D ₂
Radiação solar/UVB	20,000 UI, equivalentes à exposição a 1 dose mínima eritematosa (DME) em uma roupa de banho. Assim, a exposição de braços e pernas a 0.5 DME é equivalente à ingestão de ~ 3000 UI de vitamina D ₃
Alimentos enriquecidos	
Leite enriquecido	100 UI/227 g geralmente de vitamina D ₃
Suco de laranja enriquecido	100 UI/227 g de vitamina D ₃
Fórmula infantil	100 UI/227 g de vitamina D ₃
Iogurtes enriquecidos	100 UI/227 g geralmente de vitamina D ₃
Manteiga enriquecida	56 UI/100 g geralmente de vitamina D ₃
Margarina enriquecida	429 UI/100 g geralmente de vitamina D ₃
Queijos enriquecidos	100 UI/85 g geralmente de vitamina D ₃
Cereais matinais enriquecidos	~100 UI/porção geralmente de D ₃
Fontes de suplemento farmacológicas	
Vitamina D ₂ (ergocalciferol)	50,000 UI/cápsula
Suplementos líquidos de drisdol (vitamina D ₂)	8000 UI/cc
Polivitamínico	400, 800, 1000, UI de vitamina D*, vitamina D ₂ ou vitamina D ₃
Vitamina D ₃	400, 800, 1000, 2000 e 5000 UI

Fontes de vitamina D

Criado por M.F. Holick, PhD, MD; usado com permissão

Rastreamento

Como a insuficiência e a deficiência de vitamina D são muito prevalentes em crianças e adultos, não é recomendado o rastreamento de rotina da população geral.^[4] Além disso, a US Preventive Services Task Force afirma que há evidências insuficientes que suportem o rastreamento em adultos assintomáticos.^[84] Pode-se presumir que uma criança tem insuficiência de vitamina D quando ela não ingere pelo menos 600 unidades internacionais (UI) de vitamina D ao dia por suplementos e pela dieta ou que um adulto tem insuficiência de vitamina D quando ele não ingere pelo menos 1500 a 2000 UI de vitamina D ao dia por suplementos e pela dieta e/ou não obtém a exposição ao sol adequada na primavera, no verão e no outono.^[4] Entretanto, as pessoas de risco elevado, inclusive as obesas, de origem negra norte-americana e que sempre usam proteção solar ou roupas protetoras ao ar livre, devem ser avaliadas quanto à deficiência de vitamina D pela medição do nível de 25-hidroxivitamina D sérica. Além disso, os pacientes com síndromes de má absorção (doença celíaca, fibrose cística, doença de Crohn, doença de Whipple, síndrome do intestino curto ou uma história de cirurgia de bypass gástrico) ou em uso de medicamentos como glicocorticoides, medicamentos antiepilépticos, terapia antirretroviral altamente ativa, rifampicina ou

erva-de-são-joão, bem como aqueles com doença hepática ou renal, também são considerados de risco elevado e devem ser rotineiramente avaliados quanto ao nível de 25-hidroxivitamina D sérica.

Prevenção secundária

Assim que se obtém o nível sérico desejado de 25-hidroxivitamina D (100-150 nanomoles/L [40-60 nanogramas/mL]),^[4] doses diárias de manutenção oral de vitamina D são iniciadas e devem ser mantidas durante a vida para evitar uma recorrência (a partir de fontes dietéticas e suplementação). As mulheres lactantes podem precisar ingerir de 4000 a 6000 UI ao dia para satisfazer a necessidade de vitamina D do lactente. Além disso, deve-se recomendar uma exposição razoável ao sol ao ar livre entre 2 e 3 vezes por semana.

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma menina negra de 20 meses de idade apresenta-se com retardo do crescimento pôndero-estatural e realização de marcos motores tardia. Ela se mostra irritável no exame físico e observa-se a presença de pernas arqueadas, punhos grossos e cáries dentárias. Seu peso e altura estão abaixo do 3º percentil para a sua idade. Sua dieta consiste basicamente em aleitamento materno.

Caso clínico #2

Uma mulher branca de 76 anos de idade apresenta fadiga e desconforto ósseo com dor, grave e persistente. Até então desfrutava de boa saúde. No entanto, atualmente mora em um lar para idosos e tem uma exposição mínima à luz solar. No exame físico, uma pressão mínima aplicada com o dedo indicador no esterno, rádio e na tíbia anterior produz uma dor óssea que a faz se contrair. Além disso, ela tem dificuldade para se levantar de uma posição sentada, sugerindo fraqueza muscular proximal.

Outras apresentações

Os pacientes geralmente só apresentam sinais e sintomas clínicos evidentes quando a deficiência é grave e prolongada. Os distúrbios hereditários do metabolismo da vitamina D e do reconhecimento da 1,25-di-hidroxitamina D são raros e geralmente se manifestam nos primeiros meses de vida com anormalidades bioquímicas, que incluem hipocalcemia, hiperparatireoidismo secundário, hipofosfatemia e fosfatase alcalina elevada. As manifestações esqueléticas (arqueamento das pernas, retardo de crescimento, deformidades ósseas) tornam-se aparentes em 12 a 18 meses e geralmente são graves.[1] [5] [7] Os distúrbios adquiridos de metabolismo de vitamina D, como doença renal crônica, causam retenção de fosfato com consequente osteodistrofia renal. Os pacientes podem ser assintomáticos ou podem apresentar dor nos ossos e/ou nas articulações, deformidades articulares e fraturas.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A deficiência de vitamina D é o quadro clínico mais subdiagnosticado em crianças e adultos, basicamente porque em geral os pacientes só apresentam sinais e sintomas clínicos evidentes quando a deficiência se torna grave e prolongada. Em crianças em crescimento, a deficiência de vitamina D reduzirá a deposição de minerais nos ossos, causando as manifestações esqueléticas do raquitismo. Em adultos, a deficiência de vitamina D causa um defeito na mineralização da matriz de colágeno, provocando a dolorosa doença óssea da osteomalácia.[4] [65]

A característica básica para diagnosticar a deficiência de vitamina D é a medição de 25-hidroxitamina D sérica.[1] [4] [65] Embora vários distúrbios hereditários e adquiridos do metabolismo de vitamina D não resultem em um nível de 25-hidroxitamina D sérica de <50 nanomoles/L (<20 nanogramas/mL), eles ainda são considerados causas de deficiência de vitamina D e geralmente se manifestam da mesma maneira, frequentemente com doença óssea metabólica e deformidades esqueléticas mais graves.[1] [5] [7]

História

A presença de fatores de risco deve ser investigada ao se obter a história. As pessoas com maior risco de deficiência de vitamina D incluem neonatos que recebem leite materno como única nutrição sem suplementação de vitamina D, crianças e adultos com pele negra e pacientes com síndromes de má absorção (doença celíaca, fibrose cística, síndrome do intestino curto, doença inflamatória intestinal, doença de Whipple), inclusive aqueles que se submeteram à cirurgia de bypass gástrico. Além disso, crianças e adultos institucionalizados, com uma exposição mínima à luz solar, que sempre usam proteção solar antes de sair ao ar livre ou vivem em climas frios (a deficiência de vitamina D é mais comum nos meses do inverno, quando ocorre pouca ou nenhuma produção de vitamina D cutânea pela exposição ao sol) correm risco. Adultos >50 anos de idade têm uma capacidade sintética reduzida de produzir vitamina D na pele e, por isso, também apresentam um risco mais elevado. Crianças que não recebem pelo menos 600 unidades internacionais (UI) de vitamina D ao dia pela dieta e por suplementos, e adultos que não recebem pelo menos 1000 a 2000 UI de vitamina D ao dia pela dieta e por suplementos, têm maior probabilidade de apresentar deficiência ou insuficiência de vitamina D.[1] [5] [12] [73] [74] Crianças e adultos obesos (índice de massa corporal [IMC] >30) e aqueles com fibrose cística precisam de 2 a 3 vezes mais vitamina D que a população geral para satisfazer seus requisitos de vitamina D e, portanto, também se enquadram na categoria de risco elevado.[1] [61] A história de uso de medicamentos é importante porque os pacientes em uso de glicocorticoides, medicamentos antiepiléticos, terapia antirretroviral altamente ativa, rifampicina ou erva-de-são-joão também estão propensos a desenvolver deficiência de vitamina D. Histórias de doença hepática e doença renal crônica devem ser excluídas.

Na doença leve ou inicial, os pacientes podem ser inteiramente assintomáticos. O retardo do crescimento pômbero-estatural e a realização tardia de marcos motores são apresentações infantis comuns de raquitismo. Em adultos com deficiência de vitamina D grave ou prolongada, os sintomas de osteomalácia geralmente incluem desconforto ósseo com dor pulsátil que pode ser localizado ou generalizado. Além disso, fadigabilidade fácil e mal-estar são sintomas comuns. Os pacientes também podem relatar dificuldade para se levantar da posição sentada (devido à fraqueza muscular) e uma marcha cambaleante. Os pacientes com osteomalácia oncogênica geralmente apresentam sintomas inespecíficos de fraqueza muscular e dor óssea.

Exame físico

Crianças

- O raquitismo ocorre em consequência da mineralização global inadequada do esqueleto e caracteriza-se por retardo do crescimento, dor óssea e deformidade óssea. Essas anormalidades geralmente manifestam-se entre 6 meses e 2 anos de idade. O tipo de deformidade depende da situação biomecânica dos membros no momento em que a fraqueza estrutural se desenvolve. Deformidades ósseas dos antebraços e arqueamento posterior da tíbia distal podem ocorrer em lactentes (devido à tensão muscular), enquanto que um arqueamento fisiológico exagerado das pernas (geno varo) é um achado em bebês que começaram a andar (devido à força da gravidade sobre os membros inferiores). Crianças mais velhas podem apresentar deformidades das pernas com geno valgo ou do tipo "varrido pelo vento" (deformidade em valgo de uma perna e em varo da outra).[76] [77] [78] Outras deformidades que podem ocorrer incluem projeções em forma de nódulo ao longo da caixa torácica (rosário raquítico), bossa frontal e alargamento das extremidades dos ossos longos, especialmente dos punhos. A tração muscular na caixa torácica amolecida é responsável pela deformação do tórax causando pectus carinatum, assimetria

torácica e alargamento da base torácica. O desenvolvimento dentário é prejudicado, com erupção dentária tardia e cárie dentária precoce. Sudorese na cabeça pode ser evidente devido ao aumento da atividade neuromuscular. Lactentes ou crianças pequenas podem parecer irritáveis em consequência da dor óssea associada. Características de hipocalcemia podem estar presentes como resultado de distúrbios hereditários do metabolismo de vitamina D ou da deficiência de vitamina D crônica não tratada. Elas incluem câibras musculares, fraqueza muscular, espasmo carpopedal, dormência, parestesias, tetania e convulsões.[77]

[Fig-7]

[Fig-8]

Adultos

- Em adultos com deficiência de vitamina D, as placas epifisárias estão fechadas e há mineral suficiente no esqueleto para evitar as deformidades esqueléticas macroscópicas observadas em crianças. O exame físico pode revelar sensibilidade óssea localizada ou generalizada. A contração por dor óssea induzida ao se pressionar o esterno, rádio e a tíbia anterior com o dedo polegar ou indicador é um sinal clássico do desconforto ósseo periosteal associado à osteomalácia.[1] A dor nos quadris pode causar marcha cambaleante e frequentemente observa-se fraqueza muscular proximal; esse diagnóstico é feito observando-se o paciente se levantar da posição sentada com dificuldade.

Investigações laboratoriais

O diagnóstico de deficiência e insuficiência de vitamina D em adultos e crianças é realizado por meio da determinação de níveis séricos de 25-hidroxivitamina D do paciente.[1] [4] [65] Além disso, a medição das concentrações plasmáticas de cálcio, fósforo (em jejum) e paratormônio (PTH) intacto e fosfatase alcalina podem auxiliar o diagnóstico e ajudar a determinar a causa subjacente.

Um nível de 25-hidroxivitamina D <50 nanomoles/L (<20 nanogramas/mL) é considerado deficiente em vitamina D e está associado a um nível de cálcio sérico normal, fósforo sérico normal-baixo e PTH intacto normal-alto ou elevado.[4] [65] Um nível de 25-hidroxivitamina D entre 52 e 72 nanomoles/L (21 e 29 nanogramas/mL) é considerado insuficiente em vitamina D.[4] Esses pacientes apresentam um nível normal de fósforo e cálcio sérico e geralmente um PTH intacto normal ou ligeiramente elevado.

A medição do nível sérico de 1,25-di-hidroxivitamina D não contribui para a determinação do nível de vitamina D porque ela circula em uma concentração 1000 vezes menor que a 25-hidroxivitamina D, tem uma meia-vida de apenas 4 horas (comparado a 2 a 3 semanas da 25-hidroxivitamina D) e o hiperparatireoidismo secundário aumenta a sua produção. Muitos médicos que obtêm um nível de 1,25-di-hidroxivitamina D sérica, o encontram normal e concluem que o paciente não tem deficiência de vitamina D. No entanto, essa medição é importante para distinguir os distúrbios hereditários ou adquiridos do metabolismo da vitamina D.[4]

Crianças

- Um nível de 25-hidroxivitamina D sérica <37 nanomoles/L (<15 nanogramas/mL) geralmente está associado a manifestações esqueléticas de raquitismo por deficiência de vitamina D. O cálcio sérico pode ser normal ou baixo e o fósforo sérico geralmente é normal-baixo ou baixo. Os níveis séricos de fosfatase alcalina e PTH intacto geralmente são elevados. Uma criança com raquitismo por pseudodeficiência de vitamina D geralmente tem um nível de 25-hidroxivitamina D normal com

hipocalcemia, hipofosfatemia, níveis de fosfatase alcalina e PTH intacto elevados com um nível baixo ou indetectável de 1,25-di-hidroxivitamina D. Uma criança com raquitismo por deficiência de vitamina D tem todas as manifestações bioquímicas do raquitismo por pseudodeficiência de vitamina D, com a exceção de que a 1,25-di-hidroxivitamina D sérica é acentuadamente elevada. Crianças com raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X e raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante têm uma 25-hidroxivitamina D sérica e cálcio normais, um nível baixo de fósforo sérico e um nível inadequadamente baixo ou normal-baixo de 1,25-di-hidroxivitamina D.[1] [5]

Adultos

- Para adultos, não há nenhuma deformidade esquelética evidente porque as placas epifisárias estão fechadas. Em vez disso, a deficiência de vitamina D causa hiperparatireoidismo secundário, com fosfatase alcalina normal ou discretamente elevada, cálcio normal e fósforo de jejum baixo ou normal-baixo. A característica básica da osteomalácia oncogênica é um nível de fósforo sérico baixo (geralmente 0.39-0.52 mmol/L [1.2-1.6 micrograma/dL]) e um nível inadequadamente baixo ou normal-baixo de 1,25-di-hidroxivitamina D. Os níveis de cálcio sérico e PTH intacto são geralmente normais, enquanto o nível de 25-hidroxivitamina D é baixo ou normal.[1] [5] [71]

Embora agora se reconheça que a deficiência de vitamina D aumente o risco de várias doenças crônicas (câncer, doenças autoimunes, diabetes do tipo 2, cardiopatias e hipertensão, doenças infecciosas, inclusive infecções do trato respiratório superior e tuberculose, bem como osteoartrite, esquizofrenia e depressão), exames de rotina de 25-hidroxivitamina D na população geral não são recomendados.[1]

Exames por imagem

Em pacientes assintomáticos, as radiografias simples geralmente são desnecessárias, mas radiografias dos joelhos e punhos devem ser realizadas quando há suspeita de raquitismo ou osteomalácia.[77] O alargamento da placa epifisária e a perda de definição da zona de calcificação provisória na interface epífise/metáfise são os primeiros sinais de raquitismo. Pseudofraturas de Looser perpendiculares às margens corticais com as bordas escleróticas características são um achado patognomônico na osteomalácia.[79]

[Fig-9]

[Fig-10]

Adultos com deficiência de vitamina D crônica podem ter baixa densidade óssea, causando osteopenia e osteoporose. Por isso, deve-se realizar um exame de absorciometria por dupla emissão de raios X (DXA) para avaliar a densidade óssea; ele também é útil para acompanhar a evolução da doença.

[VIDEO: Venopunção e flebotomia – Vídeo de demonstração]

Fatores de risco

Fortes

exposição inadequada à luz solar

- A luz solar é a principal fonte de vitamina D para a maioria dos seres humanos.[4] [63] [64] [65] Por isso, evitar a exposição ao sol, o uso excessivo de filtro solar (o fator de proteção solar [FPS] 8 reduz

a produção de vitamina D em 92.5%, e FPS 30 reduz a produção da vitamina D em cerca de 95%), a estação do ano, a latitude e a hora do dia, influenciam na produção de vitamina D cutânea.[1] [5] [58] [66] Viver acima ou abaixo de uma latitude de 35° reduz notavelmente ou elimina completamente qualquer produção de vitamina D pela exposição à luz solar no inverno.[57]

- Além disso, os grupos particularmente suscetíveis incluem idosos (especialmente se institucionalizados) e mulheres e crianças que ficam confinadas às suas casas ou que usam roupas que cobrem inteiramente o corpo e a face.

maior pigmentação da pele

- Devido à ação de filtragem do sol da melanina com redução da produção de vitamina D na pele.
- Como as pessoas negras têm um fator de proteção solar de pelo menos 8, elas precisam de uma exposição ao sol que dure, no mínimo, 3 a 5 vezes mais tempo que as pessoas brancas para produzir a mesma quantidade de vitamina D.[1] [5] [67]

idade >50 anos

- O envelhecimento não afeta a absorção de vitamina D pela dieta, mas reduz a capacidade da pele de produzir vitamina D. Uma pessoa de 70 anos de idade tem uma redução de 70% na produção de vitamina D comparado a um adulto jovem exposto à mesma quantidade de luz solar.
- Um adulto jovem em uma roupa de banho exposto a uma dose eritematosa mínima de luz solar produz cerca de 15,000 unidades internacionais (UI) de vitamina D, enquanto que uma pessoa de 70 anos de idade produz cerca de 5000 UI, que ainda é adequada para satisfazer as necessidades do corpo.[58]

ingestão inadequada alimentar e suplementar de vitamina D

- É praticamente impossível obter uma quantidade adequada de vitamina D apenas pela dieta.[68] A maioria dos alimentos enriquecidos com vitamina D contém 100 UI de vitamina D/porção. Os peixes com alto teor de gordura, como o salmão selvagem, têm cerca de 500 a 1000 UI/100 g. O óleo de fígado de bacalhau contém 400 UI/5 mL; porém, a ingestão de >5 mL desse óleo fornece vitamina A em excesso. Os suplementos de vitamina D são excelentes fontes de vitamina D.[57]
- Os lactentes, e especialmente os de pele negra, que recebem leite materno como sua única fonte de nutrição, sem suplementação de vitamina D, são mais suscetíveis.

má absorção

- Pacientes com doença celíaca, fibrose cística, doença de Crohn, doença de Whipple ou síndrome do intestino curto, ou que foram submetidos à cirurgia de bypass gástrico, são incapazes de absorver vitamina D ou a absorvem de forma insuficiente.[59] [69]
- A insuficiência hepática grave está associada à má absorção de gordura, causando deficiência de vitamina D. Quando >90% do fígado está comprometido, ele é incapaz de produzir 25-hidroxivitamina D suficiente.[1]

obesidade

- A gordura corporal armazena vitamina D. Entretanto, quando o índice de massa corporal (IMC) é >30, a gordura sequestra vitamina D, aumentando assim o risco de deficiência de vitamina D.[61]

uso de medicamentos

- Inclui o uso de glicocorticoides, medicamentos antiepilépticos, terapia antirretroviral altamente ativa, rifampicina e erva-de-são-joão. Esses medicamentos ativam os receptores esteroides e xenobióticos,

provocando a ativação do mecanismo enzimático que destrói a 25-hidroxivitamina D e a 1,25-di-hidroxivitamina D.[1] [62]

mutações genéticas

- Os distúrbios hereditários do metabolismo de vitamina D e do reconhecimento de 1,25-di-hidroxivitamina D são raros.
- O raquitismo por pseudodeficiência de vitamina D ocorre por causa de uma mutação da 25-hidroxicolecalciferol 1-hidroxilase renal.[1] [70]
- O raquitismo resistente à vitamina D é causado por uma mutação do receptor de vitamina D.[1]
- O raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X e o raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante são causados pela produção elevada ou pelo metabolismo reduzido do fator de crescimento de fibroblastos 23 (FGF-23) e de fosfatoninas. O resultado é a hiperfosfatúria, a hipofosfatemia grave e a redução da conversão de 25-hidroxivitamina D em 1,25-di-hidroxivitamina D.[7]

tumor

- Seja benigno ou maligno, pode produzir fator de crescimento de fibroblastos 23 e fosfatoninas, causando hipofosfatemia e baixos níveis de 1,25-di-hidroxivitamina D sérica, com consequente osteomalácia oncogênica e manifestações bioquímicas e esqueléticas pronunciadas.[1] [7]

doença renal crônica

- Os rins ativam a vitamina D para regular o metabolismo do cálcio. Por isso, os pacientes com doença renal crônica com uma taxa de filtração glomerular (TFG) <50% do normal são incapazes de produzir 1,25-di-hidroxivitamina D suficiente para esse fim. Isso resulta em hiperparatireoidismo secundário e doença óssea metabólica. Todo paciente com doença renal crônica precisa manter um nível de 25-hidroxivitamina D >75 nanomoles/L (>30 nanogramas/mL) para maximizar a saúde óssea.[1] [71]

distúrbios granulomatosos

- Pacientes com doenças com formação de granuloma, inclusive sarcoidose e tuberculose, correm o risco de deficiência de vitamina D devido à sua destruição elevada. Os macrófagos no granuloma podem causar o aumento do metabolismo de 25-hidroxivitamina D em 1,25-di-hidroxivitamina D, provocando um aumento de expressão da enzima 24-hidroxilase, que por sua vez aumenta a destruição de 25-hidroxivitamina D e de 1,25-di-hidroxivitamina D, resultando na deficiência de vitamina D.[1] [4]

hiperparatireoidismo primário

- Semelhante aos distúrbios com formação de granuloma, altos níveis de paratormônio (PTH) podem causar o aumento do metabolismo de 25-hidroxivitamina D em 1,25-di-hidroxivitamina D, provocando um aumento de expressão da enzima 24-hidroxilase, que por sua vez aumenta a destruição de 25-hidroxivitamina D e 1,25-di-hidroxivitamina D e causa a deficiência de vitamina D.[1] [4]

hipertireoidismo

- Aumenta o metabolismo de 25-hidroxivitamina D, causando níveis reduzidos.[1]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco incluem pessoas de cor (especialmente norte-americanos negros), obesidade, síndromes de má absorção, história de insuficiência hepática ou doença renal crônica, adultos >50 anos de idade e pacientes em uso de glicocorticoides, medicamentos antiepiléticos, terapia antirretroviral altamente ativa, rifampicina ou erva-de-são-joão. Crianças e adultos que vivem em climas frios, que evitam qualquer exposição ao sol ou sempre usam proteção solar ao ar livre e não tomam suplemento de vitamina D também apresentam risco elevado, assim como os neonatos cuja única fonte de nutrição é o leite materno e que não recebem suplementação de vitamina D.[1] [5] [73]

arqueamento das pernas (comum)

- As crianças com raquitismo desenvolverão um arqueamento varo ou valgo do fêmur e da tíbia quando começarem a ficar em pé e a andar.
[Fig-8]

alargamento das extremidades dos ossos longos (comum)

- Em crianças, a deficiência de vitamina D causa hipertrofia das placas epifisárias dos ossos longos, resultando no alargamento dos punhos. Isso pode ser verificado com uma radiografia, que mostra a mineralização irregular deficiente das placas epifisárias.
[Fig-9]

erupção dentária tardia e cárie dentária precoce (comum)

- Ocorre em crianças com raquitismo.

deformidade torácica (comum)

- Ocorre em crianças com raquitismo e deve-se à tração muscular na caixa torácica amolecida causando pectus carinatum, assimetria torácica e alargamento da base torácica.

desconforto ósseo com dor pulsátil e/ou irritabilidade (comum)

- O desconforto ósseo é típico de deficiência de vitamina D prolongada ou grave em adultos (osteomalácia). Os pacientes geralmente relatam dor óssea ao se sentar ou inclinar para baixo e descrevem a dor como persistente e pulsátil.
- Em lactentes ou crianças pequenas com raquitismo, a dor óssea geralmente é expressa como irritabilidade.

sudorese na cabeça (comum)

- Pode ocorrer em crianças com deficiência de vitamina D grave devido a um aumento da atividade neuromuscular.

sensibilidade óssea localizada ou generalizada (comum)

- O desconforto ósseo periosteal consistente com o diagnóstico de osteomalácia pode ser induzido através de pressão com força no esterno, rádio e tíbia anterior usando o dedo polegar ou indicador.

fraqueza muscular proximal (comum)

- Os adultos com deficiência de vitamina D crônica geralmente apresentam fraqueza muscular, especialmente dos músculos proximais nas pernas. Isso fica evidente quando se observa o paciente se levantar de uma posição sentada com dificuldade.

rosário raquítico (incomum)

- Refere-se às projeções em forma de nódulo ao longo da caixa torácica em crianças com raquitismo.

bossa frontal (incomum)

- Pode ocorrer em uma criança com raquitismo de longa duração; decorrente de um aumento da formação óssea e achatamento da fronte.

[Fig-7]

marcha cambaleante (incomum)

- Decorrente da dor nos quadris, e é um sinal de osteomalácia.

Outros fatores de diagnóstico

retardo do crescimento pômdero-estatural (comum)

- O retardo de crescimento é uma apresentação comum do raquitismo e é decorrente da mineralização global inadequada do esqueleto.

realização tardia de marcos motores (comum)

- Apresentação comum do raquitismo como resultado da mineralização global inadequada do esqueleto.

fadiga e mal-estar (comum)

- Sintomas comuns em pacientes com osteomalácia.

sintomas de hipocalcemia (incomum)

- Incluem câibras musculares, fraqueza muscular, espasmo carpopedal, dormência, parestesias, tetania e convulsões.
- Pode ocorrer como resultado de distúrbios hereditários do metabolismo de vitamina D ou da deficiência de vitamina D crônica não tratada. Espasmos carpopedais e convulsões generalizadas podem ocorrer em virtude do aumento da irritabilidade neuromuscular.

[Fig-7]

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
25-hidroxivitamina D sérica <ul style="list-style-type: none"> A 25-hidroxivitamina D é a principal forma circulante de vitamina D usada para determinar o nível de vitamina D. Alguns ensaios medem a 25-hidroxivitamina D2 e a 25-hidroxivitamina D3; o total das duas é o que importa. O teste de 25-hidroxivitamina D não deve ser usado como exame de rastreamento. Entretanto, se uma criança ou adulto apresentar um ou mais fatores de risco ou sinais e sintomas de deficiência de vitamina D, esse exame de sangue deverá ser obtido para confirmar o diagnóstico e descartar outras possíveis causas para a deficiência de vitamina D, como síndromes causadas por distúrbios adquiridos ou hereditários do metabolismo de vitamina D ou do metabolismo de fósforo. 	deficiência de vitamina D: <50 nanomoles/L (<20 nanogramas/mL); insuficiência de vitamina D: entre 52 e 72 nanomoles/L (21 e 29 nanogramas/mL)
fosfatase alcalina sérica <ul style="list-style-type: none"> Geralmente alta em raquitismo e osteomalácia. Níveis elevados podem indicar um estado de renovação óssea alta.[76] 	normal ou elevado
cálcio sérico <ul style="list-style-type: none"> Geralmente normal (exceto em deficiência de cálcio e vitamina D de longa duração) devido ao hiperparatireoidismo secundário, que mobiliza o cálcio do esqueleto e conserva o dos rins para manter um cálcio sérico dentro da faixa normal. Pode ser reduzido com distúrbios hereditários do metabolismo de vitamina D como raquitismo por pseudodeficiência de vitamina D e raquitismo resistente à vitamina D. 	normal
fosfato sérico em jejum <ul style="list-style-type: none"> Devido ao hiperparatireoidismo secundário causando fosfatúria. Entretanto, se o nível de fosfato sérico não for obtido em estado de jejum, ele fornecerá pouca informação sobre o nível real de fosfato do paciente. 	normal-baixo ou raramente baixo
radiografias simples dos joelhos e punhos <ul style="list-style-type: none"> Devem ser realizadas quando há suspeita de raquitismo ou osteomalácia.[77] O alargamento da placa epifisária e a perda de definição da zona de calcificação provisória na interface epífise/metáfise são os primeiros sinais de raquitismo. [Fig-9] Pseudofraturas de Looser perpendiculares às margens corticais com as bordas escleróticas características são um achado patognomônico na osteomalácia.[79] [Fig-10] 	escavação, afunilamento e desgaste das metáfises; zona de Looser (pseudofratura)

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
paratormônio (PTH) intacto <ul style="list-style-type: none"> • Geralmente elevado na deficiência de vitamina D crônica grave (osteomalácia e raquitismo). Entretanto, na insuficiência e na deficiência de vitamina D leve, os níveis de PTH intacto geralmente são normais. Por isso, o PTH não é um bom substituto para a deficiência de vitamina D (marcador diagnóstico). Além disso, se o paciente também tiver deficiência de magnésio, ele não poderá produzir uma resposta do PTH à deficiência de vitamina D e, portanto, terá um nível de PTH intacto normal. • Consequentemente, esse teste só deve ser obtido quando o cálcio está elevado, para ajudar a descartar causas de deficiência de vitamina D, como hiperparatireoidismo primário. 	normal ou elevado
1,25-di-hidroxivitamina D sérica <ul style="list-style-type: none"> • Não deve ser usada para determinar o nível de vitamina D. No entanto, essa medição é importante para distinguir os distúrbios hereditários e adquiridos do metabolismo da vitamina D. • Pacientes com raquitismo por pseudodeficiência de vitamina D e raquitismo resistente à vitamina D geralmente têm um nível sérico normal de 25-hidroxivitamina D. No entanto, o nível de 1,25-di-hidroxivitamina D difere, sendo baixo ou indetectável no raquitismo por pseudodeficiência de vitamina D e muito elevado em pacientes com raquitismo resistente à vitamina D. • Pacientes com raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X, raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante e osteomalácia oncogênica têm níveis baixos de 1,25-di-hidroxivitamina D e fósforo. Essa combinação é patognomônica para essas doenças. 	normal ou elevado
densitometria óssea (DXA) <ul style="list-style-type: none"> • Adultos com deficiência de vitamina D crônica podem ter baixa densidade óssea devido ao aumento do PTH sérico, que remove a matriz e o mineral, causando osteopenia e, por fim, osteoporose. Além disso, o defeito de mineralização do esqueleto causado pela deficiência de vitamina D pode produzir uma menor densidade óssea. 	baixa densidade óssea

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Hiperparatireoidismo primário	<ul style="list-style-type: none"> • Pode haver uma história familiar de hiperparatireoidismo. A maioria dos pacientes é assintomática. Entretanto, os sintomas incluem fadiga, má qualidade do sono, ansiedade, depressão, perda de memória, dor óssea e constipação. • Embora raro, o exame físico do pescoço pode identificar uma massa firme, densa e rígida sugestiva de carcinoma das paratireoides.[80] Um exame oftalmológico pode demonstrar sinais como ceratopatia em banda (um depósito de cálcio no interior da íris). 	<ul style="list-style-type: none"> • Cálcio sérico elevado, paratormônio (PTH) intacto elevado e um nível de fosfato sérico em jejum baixo ou normal-baixo.
Mieloma múltiplo	<ul style="list-style-type: none"> • Os sintomas e sinais são inespecíficos e em geral incluem dor óssea e anemia. Também pode ocorrer perda de peso. 	<ul style="list-style-type: none"> • Cálcio sérico elevado, nível baixo de PTH intacto e de 1,25-di-hidroxivitamina D. • A radiografia óssea mostra lesões ósseas líticas, características de mieloma múltiplo. • A avaliação de gamaglobulina também define o distúrbio. • Os níveis de creatinina sérica e ureia são anormais em 50% dos pacientes com mieloma múltiplo. • Eletroforese de proteínas séricas e urinárias é diagnóstica de mieloma múltiplo.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Fibromialgia	<ul style="list-style-type: none"> Uma síndrome de dor crônica diagnosticada pela presença de dor disseminada pelo corpo (parte frontal e posterior, direita e esquerda, nos dois lados do diafragma) por pelo menos 3 meses associada à sensibilidade à palpação (palpação digital com uma força de aproximadamente 4 kg) de pelo menos 11 dos 18 pontos de sensibilidade conforme definido pelos critérios de classificação do American College of Rheumatology de 1990.[81] 	<ul style="list-style-type: none"> Diagnóstico clínico. 25-hidroxitamina D sérica normal.
Síndrome da fadiga crônica	<ul style="list-style-type: none"> Caracterizada por fadiga persistente e outros sintomas associados (por exemplo, dor musculoesquelética, interrupção do sono, prejuízo da memória) por 6 meses ou mais. A fadiga não está relacionada a outros quadros clínicos, processos patológicos ou causas biológicas identificáveis. Dormir, repousar ou restringir as atividades não melhoram os sintomas. Os pacientes podem apresentar febre baixa, linfonodos sensíveis à palpação, dor muscular/rigidez nas articulações na palpação, taquicardia, hiperventilação e/ou hipotensão ortostática. 	<ul style="list-style-type: none"> Diagnóstico clínico. 25-hidroxitamina D sérica normal.
Doença de Paget	<ul style="list-style-type: none"> Geralmente, os pacientes são assintomáticos, mas podem apresentar dor intensa nos ossos longos e, embora seja incomum, em algumas áreas faciais. 	<ul style="list-style-type: none"> Cálcio sérico normal e uma fosfatase alcalina sérica acentuadamente elevada (devido ao aumento da remodelação óssea no osso pagético). Na radiografia, pode-se observar uma aparência mosqueada e deformidades macroscópicas do osso, como o aumento do crânio e a curvatura do fêmur ou tíbia.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Hipofosfatasia	<ul style="list-style-type: none"> Um distúrbio autossômico recessivo que radiograficamente lembra o raquitismo. É um defeito congênito de metabolismo no qual a atividade da fosfatase alcalina não específica de tecido (fígado/osso/rim) é deficiente.[76] 	<ul style="list-style-type: none"> Definida por uma atividade baixa da fosfatase alcalina sérica. Altas quantidades de fosfoetanolamina são encontradas na urina.
Disostoses metafisárias	<ul style="list-style-type: none"> Inclui disostoses metafisárias dos tipos Jansen e Schmid e doença de Pyle. Arqueamento das pernas, baixa estatura e uma marcha cambaleante.[76] 	<ul style="list-style-type: none"> Ausência das anormalidades de níveis séricos baixos de cálcio e fósforo, atividade da fosfatase alcalina ou metabólitos da vitamina D.
Síndrome de Blount	<ul style="list-style-type: none"> Doença que causa osteocondrose da tíbia, resultando em arqueamento das pernas. Pode estar relacionada à obesidade. 	<ul style="list-style-type: none"> Ausência das anormalidades de níveis séricos baixos de cálcio e fósforo, atividade da fosfatase alcalina ou metabólitos da vitamina D.
Hipercalcemia infantil idiopática	<ul style="list-style-type: none"> Distúrbio genético raro que afeta a 25-hidroxivitamina D-24-hidroxilase responsável pela redução acentuada do catabolismo da 25-hidroxivitamina D e da 1,25-di-hidroxivitamina D.[82] [83] Causa hipercalcemia na primeira infância. Também pode estar presente em crianças mais velhas e adultos com hipercalcemia inexplicada frequentemente associada a nefrolitíase. 	<ul style="list-style-type: none"> Níveis na parte superior do intervalo normal ou níveis altos de 25-hidroxivitamina D e 1,25-di-hidroxivitamina D acompanhados por um nível suprimido de paratormônio e um nível de enzima conversora da angiotensina (ECA) normal. O diagnóstico pode ser feito através de medição do nível de 24,25-di-hidroxivitamina D sérica ou um teste genético para o gene 25-hidroxivitamina D-24-hidroxilase. Geralmente, os níveis de 24,25-di-hidroxivitamina D equivalem a aproximadamente 10% a 15% do nível de 25-hidroxivitamina D total. Se o nível for indetectável ou for de <~5%, deve haver suspeita de diagnóstico.

Crítérios de diagnóstico

Deficiência de vitamina D

Nível de 25-hidroxivitamina D sérica de <50 nanomoles/L (<20 nanogramas/mL).[1]

Insuficiência de vitamina D

Nível de 25-hidroxivitamina D sérica entre 52 e 72 nanomoles/L (21 e 29 nanogramas/mL).[1]

Abordagem passo a passo do tratamento

Com base em toda a literatura médica e científica disponível, para obter o benefício máximo da vitamina D para a saúde e o bem-estar geral, crianças e adultos devem ter um nível de 25-hidroxivitamina D sérica >75 nanomoles/L (>30 nanogramas/mL).^[4] A quantidade de vitamina D necessária para tanto depende de diversos fatores, inclusive idade, 25-hidroxivitamina D na linha basal, índice de massa corporal (IMC), história de exposição ao sol e o uso de medicamentos capazes de afetar o metabolismo e a absorção intestinal da vitamina D.

A correção da insuficiência e deficiência de vitamina D em crianças promoverá o crescimento e a deposição de cálcio no esqueleto. As crianças com manifestações esqueléticas de raquitismo devem receber um tratamento agressivo. Quanto mais precoce a intervenção, maior a probabilidade de um prognóstico favorável, com a resolução de muitas deformidades esqueléticas associadas. Isso é especialmente verdadeiro para deformidades nas pernas. A correção da deficiência de vitamina D em adultos melhora a densidade mineral óssea e estimula a mineralização da matriz de colágeno, trazendo a resolução da dor óssea associada à osteomalácia.

Reposição de vitamina D

A base do tratamento é a provisão de vitamina D para corrigir a deficiência causadora. O objetivo é obter e manter um nível de 25-hidroxivitamina D sérica em crianças e adultos entre 75 e 250 nanomoles/L (30 e 100 nanogramas/mL).^{[1] [4] [73] [85] [86]} Considera-se que uma criança ou adulto tenha insuficiência de vitamina D quando o nível de 25-hidroxivitamina D sérica está entre 52 e 72 nanomoles/L (21 e 29 nanogramas/mL) ou quando sua história sugere a falta de vitamina D diária adequada obtida de suplementos (400 unidades internacionais (UI) para crianças <1 ano de idade; 600 UI para crianças ≥1 ano de idade; e 1500-2000 UI para adultos), da dieta e/ou da exposição adequada ao sol.^[4] Esses pacientes devem ser tratados com reposição de vitamina D da mesma forma que aqueles com deficiência.

Deficiência de vitamina D em adultos^[87] e crianças^[88] é corrigida pelo tratamento com vitamina D2 (ergocalciferol) ou vitamina D3 (colecalciferol) administrada por via oral por 6 a 8 semanas, seguida por uma dose menor de manutenção durante toda a infância e a vida adulta.^[4]

Os pacientes com síndromes intestinais ou de má absorção de gordura (inclusive insuficiência hepática e obesidade), ou que tenham uma história de cirurgia de bypass gástrico, geralmente não respondem a pequenas doses de reposição de vitamina D. Por isso, geralmente são necessárias doses orais diárias mais altas.^[1] Os pacientes que fazem uso de medicamentos antiepiléticos, glicocorticoides ou outros medicamentos que ativam receptores esteroides e xenobióticos (por exemplo, terapia antirretroviral altamente ativa, rifampicina, erva-de-são-joão) também podem precisar de doses mais altas de vitamina D. As gestantes e lactantes com deficiência de vitamina D devem ser tratadas como adultos não gestantes.^[4]

Exposição razoável ao sol ou à radiação ultravioleta B (UV-B)

A exposição razoável e adequada ao sol é uma excelente fonte de vitamina D e deve ser recomendada a todos os pacientes para o tratamento e a prevenção da deficiência de vitamina D. Geralmente, a exposição de braços e pernas (com proteção solar no rosto) por 5 a 30 minutos (depende do grau de pigmentação da pele, hora do dia, estação do ano, latitude e idade do paciente) entre as 10h e 15h duas vezes por semana é suficiente para estimular a produção cutânea de vitamina D. Há aplicativos

disponíveis para smartphones que podem oferecer recomendações sobre exposição razoável à radiação solar, dar informações sobre a quantidade de vitamina D produzida pela pele durante a exposição à radiação solar atual e alertar o usuário sobre quando parar para prevenir queimaduras de sol.

Pacientes com má absorção de gordura, que são incapazes de absorver a vitamina D por via oral podem se beneficiar da exposição à radiação UV-B.[1] Isso geralmente é obtido usando uma câmara de bronzamento artificial por 30% a 50% do tempo recomendado para o bronzamento (deve-se aplicar filtro solar no rosto).[1] As câmaras de bronzamento artificial também podem ser consideradas em climas com pouca luz solar.

Reposição de cálcio e fosfato

Como a ingestão inadequada de cálcio pode contribuir para a deficiência de vitamina D e os pacientes geralmente não atendem aos requisitos de cálcio diários exclusivamente por fontes alimentares, todos os pacientes devem receber suplementação de cálcio. Os suplementos de cálcio, com ou sem vitamina D, são considerados seguros do ponto de vista cardiovascular.[89]

Em crianças com raquitismo por deficiência de cálcio há uma tendência para a vitamina D melhorar a resposta ao tratamento com carbonato de cálcio independentemente dos níveis basais de 25-hidroxivitamina D.[90]

A suplementação de fosfato em geral é desnecessária a menos que haja um distúrbio hereditário ou adquirido causando a perda renal de fosfato, como raquitismo hipofosfatêmico ou osteomalácia oncogênica. Esses pacientes requerem a suplementação de fosfato em associação com a reposição de vitamina D e metabólito da vitamina D. É preciso ter cautela quando administrar suplementação de fosfato, pois altas doses dessa substância várias vezes ao dia causam uma redução no cálcio ionizado, resultando em um aumento na produção de paratormônio e em hiperparatireoidismo terciário. Por isso, deve-se administrar doses menores de fosfato com mais frequência ao longo do dia para manter um nível de fosfato sérico normal sem causar um hiperparatireoidismo significativo.

Distúrbios do metabolismo de vitamina D

Os pacientes com distúrbios hereditários ou adquiridos do metabolismo de 25-hidroxivitamina D em 1,25-di-hidroxivitamina D, ou um defeito no reconhecimento de 1,25-di-hidroxivitamina D, devem receber vitamina D junto com 1,25-di-hidroxivitamina D3 (calcitriol) ou um de seus análogos ativos (por exemplo, paricalcitol ou doxercalciferol), dependendo da causa da anormalidade.[1]

Os pacientes com doença renal crônica têm um nível de fosfato sérico normal-alto ou elevado e uma capacidade reduzida de produzir 1,25-di-hidroxivitamina D, que causa hiperparatireoidismo secundário. Por isso, eles precisam manter uma 25-hidroxivitamina D sérica entre 75 e 250 nanomoles/L (30 e 100 nanogramas/mL) e controlar o nível de fosfato sérico usando um quelante de fosfato (por exemplo, carbonato de cálcio). Além disso, se a taxa de filtração glomerular (TFG) estimada for <50% do normal, eles também podem precisar de 1,25-di-hidroxivitamina D3 ou um de seus análogos ativos (para tratar e evitar o hiperparatireoidismo secundário).[1] [71]

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

Agudo (resumo)		
insuficiência		
	1a	vitamina D
	mais	exposição razoável ao sol ou à radiação ultravioleta B (UV-B)
	mais	cálcio
deficiência		
■ distúrbios de ingestão ou de absorção de vitamina D	1a	vitamina D
	mais	exposição razoável ao sol ou à radiação UV-B
	mais	cálcio
■ distúrbios do metabolismo de vitamina D	1a	vitamina D
	mais	exposição razoável ao sol ou à radiação UV-B
	mais	1,25-di-hidroxitamina D3 ou análogo ativo
	mais	cálcio
	adjunto	fosfato

Opções de tratamento

Agudo

insuficiência

1a

vitamina D

Opções primárias

» **ergocalciferol**: crianças: 2000 UI por via oral uma vez ao dia ou 50,000 UI por via oral uma vez por semana por 6-8 semanas, seguidas por 400-1000 UI/dia (crianças < 1 ano de idade) ou 600-1000 IU/dia (crianças ≥ 1 ano de idade) como manutenção; adultos: 6000 IU por via oral uma vez ao dia ou 50,000 UI por via oral uma vez por semana por 8 semanas, seguidas por 1500-2000 UI/dia como manutenção

OU

» **colecalfiferol**: crianças: 2000 UI por via oral uma vez ao dia ou 50,000 UI por via oral uma vez por semana por 6-8 semanas, seguidas por 400-1000 UI/dia (crianças < 1 ano de idade) ou 600-1000 IU/dia (crianças ≥ 1 ano de idade) como manutenção; adultos: 6000 IU por via oral uma vez ao dia ou 50,000 UI por via oral uma vez por semana por 8 semanas, seguidas por 1500-2000 UI/dia como manutenção

» Considera-se que uma criança ou adulto tenha insuficiência de vitamina D quando o nível de 25-hidroxivitamina D sérica está entre 52 e 72 nanomoles/L (21 e 29 nanogramas/mL) ou quando sua história sugere a falta de vitamina D diária adequada (400 unidades internacionais (UI) para crianças <1 ano de idade; 600 UI para crianças ≥1 ano de idade; e 1500-2000 UI para adultos) obtida de suplementos, da dieta e/ou da exposição adequada ao sol.

» Esses pacientes devem ser tratados com reposição de vitamina D da mesma forma que aqueles com deficiência. A vitamina D2 (ergocalciferol) e a D3 (colecalfiferol) são igualmente efetivas na manutenção de concentrações circulantes de 25-hidroxivitamina D.[75]

» As gestantes e lactantes com insuficiência de vitamina D devem ser tratadas como adultos não gestantes.

Agudo

mais

» O ciclo de tratamento é de 6 a 8 semanas, seguido por uma dose de manutenção mais baixa mantida durante a infância e a idade adulta.[4]

exposição razoável ao sol ou à radiação ultravioleta B (UV-B)

» A exposição razoável e adequada ao sol é uma excelente fonte de vitamina D e deve ser recomendada a todos os pacientes para o tratamento e a prevenção da insuficiência e deficiência de vitamina D. Geralmente, a exposição de braços e pernas (com proteção solar no rosto) por 5 a 30 minutos (depende do grau de pigmentação da pele, hora do dia, estação do ano, latitude e idade do paciente) entre as 10h e 15h duas vezes por semana é suficiente para estimular a produção cutânea de vitamina D. Há aplicativos disponíveis para smartphones que podem oferecer recomendações sobre exposição razoável à radiação solar, dar informações sobre a quantidade de vitamina D produzida pela pele durante a exposição à radiação solar atual e alertar o usuário sobre quando parar para prevenir queimaduras de sol.

» Se houver uma quantidade limitada de luz solar disponível, a exposição à radiação UV usando uma cama de bronzamento durante 30%-50% do tempo recomendado para bronzamento (o protetor solar deve ser aplicado no rosto) é uma alternativa.

mais

cálcio

Opções primárias

» **carbonato de cálcio**: crianças: 45-65 mg/kg/dia por via oral administrados em 4 doses fracionadas; adolescentes/adultos: 1-2 g/dia por via oral administrados em 3-4 doses fracionadas

Dose expressa em termos de cálcio elementar.

» Como a ingestão inadequada de cálcio pode contribuir para a insuficiência ou deficiência de vitamina D e os pacientes geralmente não atendem aos requisitos de cálcio diários exclusivamente por fontes alimentares, todos os pacientes devem receber suplementação de cálcio.

deficiência

Agudo

■ distúrbios de ingestão ou de absorção de vitamina D

1a

vitamina D

Opções primárias

» **ergocalciferol**: crianças: 2000 UI por via oral uma vez ao dia ou 50,000 UI por via oral uma vez por semana por 6-8 semanas, seguidas por 400-1000 UI/dia (crianças < 1 ano de idade) ou 600-1000 IU/dia (crianças ≥ 1 ano de idade) como manutenção; adultos: 6000 IU por via oral uma vez ao dia ou 50,000 UI por via oral uma vez por semana por 8 semanas, seguidas por 1500-2000 UI/dia como manutenção

OU

» **colecalfiferol**: crianças: 2000 UI por via oral uma vez ao dia ou 50,000 UI por via oral uma vez por semana por 6-8 semanas, seguidas por 400-1000 UI/dia (crianças < 1 ano de idade) ou 600-1000 IU/dia (crianças ≥ 1 ano de idade) como manutenção; adultos: 6000 IU por via oral uma vez ao dia ou 50,000 UI por via oral uma vez por semana por 8 semanas, seguidas por 1500-2000 UI/dia como manutenção

» O objetivo do tratamento é obter e manter um nível de 25-hidroxivitamina D sérica em crianças e adultos entre 75 e 250 nanomoles/L (30 e 100 nanogramas/mL).[1] [4]

» A vitamina D2 (ergocalciferol) e a D3 (colecalfiferol) são igualmente efetivas na manutenção de concentrações circulantes de 25-hidroxivitamina D.[75] [88] [91]

» Os pacientes com síndromes de má absorção intestinal ou de gordura (inclusive insuficiência hepática), ou que tenham uma história de cirurgia de bypass gástrico, geralmente requerem doses mais altas de vitamina D: 50,000 UI de vitamina D2 diariamente ou em dias alternados.[1] Da mesma forma, pacientes obesos, ou aqueles que tomam medicamentos antiepilépticos, glicocorticoides ou outros medicamentos que ativam os receptores de esteroides e xenobióticos (por exemplo, erva-de-são-joão, rifampicina ou terapia antirretroviral altamente ativa) podem requerer altas doses semanais de vitamina D durante 8-10 semanas.

» As gestantes e lactantes com deficiência de vitamina D devem ser tratadas como adultos não gestantes.

Agudo

mais

» Foram recomendados esquemas de dosagem.[1] [4] O ciclo de tratamento é de 6 a 8 semanas, seguido por uma dose de manutenção mais baixa mantida durante a infância e a idade adulta.[4]

exposição razoável ao sol ou à radiação UV-B

» A exposição razoável e adequada ao sol é uma excelente fonte de vitamina D e deve ser recomendada a todos os pacientes para o tratamento e a prevenção da deficiência de vitamina D. Geralmente, a exposição de braços e pernas (com proteção solar no rosto) por 5 a 30 minutos (depende do grau de pigmentação da pele, hora do dia, estação do ano, latitude e idade do paciente) entre as 10h e 15h duas vezes por semana é suficiente para estimular a produção cutânea de vitamina D. Há aplicativos disponíveis para smartphones que podem oferecer recomendações sobre exposição razoável à radiação solar, dar informações sobre a quantidade de vitamina D produzida pela pele durante a exposição à radiação solar atual e alertar o usuário sobre quando parar para prevenir queimaduras de sol.

» Pacientes com má absorção de gordura, que são incapazes de absorver a vitamina D por via oral podem se beneficiar da exposição à radiação UV-B.[1] Isso geralmente é obtido usando uma câmara de bronzamento artificial por 30% a 50% do tempo recomendado para o bronzamento (deve-se aplicar filtro solar no rosto).[1] As câmaras de bronzamento artificial também podem ser consideradas em climas com pouca luz solar.

mais

cálcio

Opções primárias

» **carbonato de cálcio:** crianças: 45-65 mg/kg/dia por via oral administrados em 4 doses fracionadas; adolescentes/adultos: 1-2 g/dia por via oral administrados em 3-4 doses fracionadas
Dose expressa em termos de cálcio elementar.

» Como a ingestão inadequada de cálcio pode contribuir para a deficiência de vitamina D e os pacientes geralmente não atendem aos requisitos de cálcio diários exclusivamente por fontes alimentares, todos os pacientes devem receber suplementação de cálcio.

Agudo

■ **distúrbios do metabolismo de vitamina D**

1a

vitamina D

Opções primárias

» **ergocalciferol**: crianças: 2000 UI por via oral uma vez ao dia ou 50,000 UI por via oral uma vez por semana por 6-8 semanas, seguidas por 400-1000 UI/dia (crianças < 1 ano de idade) ou 600-1000 IU/dia (crianças ≥ 1 ano de idade) como manutenção; adultos: 6000 IU por via oral uma vez ao dia ou 50,000 UI por via oral uma vez por semana por 8 semanas, seguidas por 1500-2000 UI/dia como manutenção

OU

» **colecalfiferol**: crianças: 2000 UI por via oral uma vez ao dia ou 50,000 UI por via oral uma vez por semana por 6-8 semanas, seguidas por 400-1000 UI/dia (crianças < 1 ano de idade) ou 600-1000 IU/dia (crianças ≥ 1 ano de idade) como manutenção; adultos: 6000 IU por via oral uma vez ao dia ou 50,000 UI por via oral uma vez por semana por 8 semanas, seguidas por 1500-2000 UI/dia como manutenção

» O objetivo do tratamento é obter e manter um nível de 25-hidroxivitamina D sérica em crianças e adultos entre 75 e 250 nanomoles/L (30 e 100 nanogramas/mL).[1]

» A vitamina D2 (ergocalciferol) e a D3 (colecalfiferol) são igualmente efetivas na manutenção de concentrações circulantes de 25-hidroxivitamina D.[75]

» O ciclo de tratamento é de 6 a 8 semanas, seguido por uma dose de manutenção mais baixa mantida durante a infância e a idade adulta.[4]

»

mais

exposição razoável ao sol ou à radiação UV-B

» A exposição razoável e adequada ao sol é uma excelente fonte de vitamina D e deve ser recomendada a todos os pacientes para o tratamento e a prevenção da insuficiência e deficiência de vitamina D. Geralmente, a exposição de braços e pernas (com proteção solar no rosto) por 5 a 30 minutos (depende do grau de pigmentação da pele, hora do dia, estação do ano, latitude e idade do paciente) entre as 10h e 15h duas vezes por semana é

Agudo

suficiente para estimular a produção cutânea de vitamina D. Há aplicativos disponíveis para smartphones que podem oferecer recomendações sobre exposição razoável à radiação solar, dar informações sobre a quantidade de vitamina D produzida pela pele durante a exposição à radiação solar atual e alertar o usuário sobre quando parar para prevenir queimaduras de sol.

» Se houver uma quantidade limitada de luz solar disponível, a exposição à radiação UV usando uma cama de bronzamento durante 30%-50% do tempo recomendado para bronzamento (o protetor solar deve ser aplicado no rosto) é uma alternativa.

mais 1,25-di-hidroxitamina D3 ou análogo ativo

Opções primárias

» **calcitriol**: crianças e adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **paricalcitol**: crianças e adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **doxercalciferol**: crianças e adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Como as doenças hereditárias ou adquiridas do metabolismo de vitamina D afetam adversamente o metabolismo de 25-hidroxitamina D em 1,25-di-hidroxitamina D, ou o reconhecimento deficiente de 1,25-di-hidroxitamina D, a reposição de vitamina D isolada em geral não é suficiente, mas deve ser administrada junto com 1,25-di-hidroxitamina D3 (calcitriol) ou um de seus análogos ativos (por exemplo, paricalcitol ou doxercalciferol).

» Os pacientes com doença renal crônica com uma taxa de filtração glomerular (TFG) <50% do normal geralmente precisam de 1,25-di-hidroxitamina D3 ou um de seus análogos ativos em associação com a vitamina D para tratar e prevenir o hiperparatireoidismo secundário. Isso ocorre devido a uma capacidade reduzida de

Agudo

mais

produzir 1,25-di-hidroxivitamina D, causando hiperparatireoidismo secundário.

cálcio

Opções primárias

» **carbonato de cálcio**: crianças: 45-65 mg/kg/dia por via oral administrados em 4 doses fracionadas; adolescentes/adultos: 1-2 g/dia por via oral administrados em 3-4 doses fracionadas
Dose expressa em termos de cálcio elementar.

» Como a ingestão inadequada de cálcio pode contribuir para a deficiência de vitamina D e os pacientes geralmente não atendem aos requisitos de cálcio diários exclusivamente por fontes alimentares, todos os pacientes devem receber suplementação de cálcio.

» Além disso, os pacientes com doença renal crônica têm um nível de fosfato sérico normal-alto ou elevado e uma capacidade reduzida de produzir 1,25-di-hidroxivitamina D, que causa hiperparatireoidismo secundário. Portanto, eles precisam manter uma 25-hidroxivitamina D sérica entre 75 e 250 nanomoles/L (30 e 100 nanogramas/mL), que pode reduzir de modo independente os níveis de paratormônio,[92] e controlar o nível de fosfato sérico usando um quelante de fosfato (por exemplo, carbonato de cálcio).

adjunto

fosfato

Opções primárias

» **fosfato sódico/fosfato de potássio**: crianças e adultos: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A suplementação de fosfato em geral é desnecessária a menos que haja um distúrbio hereditário ou adquirido causando a perda renal de fosfato, como raquitismo hipofosfatêmico ou osteomalácia oncogênica. Esses pacientes requerem a suplementação de fosfato em associação com a reposição de vitamina D e 1,25-di-hidroxivitamina D3 ou um de seus análogos ativos.

» É preciso ter cautela quando administrar suplementação de fosfato, pois altas doses dessa substância várias vezes ao dia causam uma redução no cálcio ionizado, resultando em um aumento na produção de paratormônio e em hiperparatireoidismo terciário. Por isso, deve-se administrar doses menores de fosfato com

Agudo

mais frequência ao longo do dia para manter um nível de fosfato sérico normal sem causar um hiperparatireoidismo significativo.

» A suplementação de fosfato deve ser evitada em pacientes com doença renal crônica, pois eles já apresentam um nível de fosfato sérico normal-alto ou elevado.

Recomendações

Monitoramento

Recomenda-se um nível repetido de 25-hidroxivitamina D sérica 2 a 3 meses após o início da terapia, para garantir que a deficiência de vitamina D foi tratada. O objetivo é alcançar e manter um nível sérico de 25-hidroxivitamina D em crianças e adultos de pelo menos 75 nanomoles/L (30 nanogramas/mL), com um intervalo preferencial entre 100 e 150 nanomoles/L (40-60 nanogramas/mL).^[4] Então, o paciente deve iniciar a terapia de vitamina D de manutenção diária. Adultos obesos (IMC >30) requerem 2-3 vezes mais vitamina D para manter a suficiência. Durante o uso das doses de manutenção de vitamina D, o nível de 25-hidroxivitamina D sérica deve ser medido anualmente.

Além do que foi mencionado acima, os pacientes com osteomalácia devem ter seus níveis séricos de fosfato, cálcio, creatinina, albumina e paratormônio medidos anualmente. Recomenda-se também o monitoramento da densidade óssea. Da mesma forma, pacientes com raquitismo requerem cuidadoso monitoramento do nível de cálcio, fosfato, albumina, 25-hidroxivitamina D e níveis de fosfatase alcalina. O monitoramento de urina pode detectar alterações no cálcio e fósforo e na proporção urinária de cálcio-para-creatinina. Uma relação >0.3 indica hipercalciúria. Flutuações anormais nos valores séricos ou urinários podem exigir um ajuste na dose do medicamento.

Instruções ao paciente

Os pacientes devem estar cientes da importância de tomar as doses de vitamina D de manutenção por toda a vida para evitar a recorrência. A suplementação de vitamina D deve ser mantida durante todo o ano, inclusive nos meses de verão. Além disso, os pacientes devem ser instruídos a garantir a exposição diária ao sol ao ar livre sem aumentar os riscos de danos à pele ou de malignidades. Geralmente, a exposição de braços e pernas (com proteção solar no rosto) por 5 a 30 minutos (depende do grau de pigmentação da pele, hora do dia, estação do ano, latitude e idade do paciente) entre as 10h e 15h duas vezes por semana é suficiente. Os pais são aconselhados a administrar suplementos de vitamina D a todos os lactentes, especialmente aqueles que recebem aleitamento materno exclusivo, e são encorajados a alimentar as crianças mais velhas com uma dieta que inclua uma quantidade adequada de cálcio e vitamina D.

Fonte	Conteúdo de vitamina D UI = 25 nanogramas
Fontes naturais	
Salmão fresco selvagem	~600-1000 UI/100 g de vitamina D ₃
Salmão fresco de viveiro	~100-250 UI/100 g de vitamina D ₃ , vitamina D ₂
Salmão enlatado	~300-600 UI/100 g de vitamina D ₃
Sardinha enlatada	~300 UI/100 g de vitamina D ₃
Cavalinha enlatada	~250 UI/100 g de vitamina D ₃
Atum enlatado	236 UI/100 g de vitamina D ₃
Óleo de fígado de bacalhau	~400-1000 UI/5 mL de vitamina D ₃
Cogumelo shiitake fresco	~100 UI/100 g de vitamina D ₂
Cogumelo shiitake desidratado	~1600 UI/100 g de vitamina D ₂
Gema de ovo	~20 UI/gema de vitamina D ₃ ou D ₂
Radiação solar/UVB	20,000 UI, equivalentes à exposição a 1 dose mínima eritematosa (DME) em uma roupa de banho. Assim, a exposição de braços e pernas a 0.5 DME é equivalente à ingestão de ~ 3000 UI de vitamina D ₃
Alimentos enriquecidos	
Leite enriquecido	100 UI/227 g geralmente de vitamina D ₃
Suco de laranja enriquecido	100 UI/227 g de vitamina D ₃
Fórmula infantil	100 UI/227 g de vitamina D ₃
Iogurtes enriquecidos	100 UI/227 g geralmente de vitamina D ₃
Manteiga enriquecida	56 UI/100 g geralmente de vitamina D ₃
Margarina enriquecida	429 UI/100 g geralmente de vitamina D ₃
Queijos enriquecidos	100 UI/85 g geralmente de vitamina D ₃
Cereais matinais enriquecidos	~100 UI/porção geralmente de D ₃
Fontes de suplemento farmacológicas	
Vitamina D ₂ (ergocalciferol)	50,000 UI/cápsula
Suplementos líquidos de drisdol (vitamina D ₂)	8000 UI/cc
Polivitamínico	400, 800, 1000, UI de vitamina D*, vitamina D ₂ ou vitamina D ₃
Vitamina D ₃	400, 800, 1000, 2000 e 5000 UI

Fontes de vitamina D

Criado por M.F. Holick, PhD, MD; usado com permissão

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
raquitismo	curto prazo	média

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<p>Ocorre principalmente devido a uma deficiência nutricional de vitamina D. Resultados de mineralização deficiente do esqueleto e maturação e mineralização reduzidas dos condrócitos na placa de crescimento dos ossos longos, particularmente em locais de crescimento rápido (articulações do antebraço distal, joelho e costochondral). As manifestações clínicas incluem o alargamento dos ossos dos punhos e joelhos, arqueamento das pernas, deformidades espinhais, fraturas, dor óssea e anormalidades dentárias.</p> <p>Pode ser evitado em muitos casos assegurando-se a ingestão suficiente de vitamina D e cálcio por crianças e gestantes.</p>		
outras doenças crônicas	longo prazo	média
<p>Atualmente, sabe-se que a deficiência de vitamina D aumenta o risco de várias doenças crônicas, inclusive câncer, doenças autoimunes, diabetes do tipo 2, cardiopatias e hipertensão, disfunção neurocognitiva e doenças infecciosas (inclusive infecções do trato respiratório superior e tuberculose), bem como osteoartrite.[1] [4] [17]</p> <p>Nas décadas de 1980 e 1990, vários investigadores relataram estudos epidemiológicos independentes que avaliaram a correlação entre câncer, diabetes do tipo 1, esclerose múltipla (EM), esquizofrenia, hipertensão, e aumento do risco por viver em latitudes mais altas.[1] [4] [18] Viver em latitudes mais elevadas resulta em um aumento no ângulo de zênite em que a radiação solar penetra a terra, reduzindo assim a quantidade de raios ultravioleta B (UV-B) responsáveis pela produção de vitamina D.</p> <p>Um estudo na Califórnia sugeriu um aumento geral da recorrência de câncer de cólon de 7.5% a 10.5% por grau de latitude independentemente da raça.[64] As pessoas nascidas próximas à linha do Equador tiveram um risco 10 a 15 vezes menor de desenvolver diabetes do tipo 1 e uma redução de 100% do risco de desenvolver esclerose múltipla (EM).[34] A pressão arterial estava diretamente relacionada à latitude da pessoa e crianças nascidas em altas latitudes e no final do inverno apresentaram um risco mais elevado de desenvolver esquizofrenia.[35] [36] Uma revisão sistemática relatou uma relação inversa com a mortalidade por cancro em homens e mulheres, bem como a exposição à radiação solar UV-B.[64] Em um período de 24 anos (entre 1970 e 1994) um total de 566.400 americanos morreu prematuramente de um dos 13 tipos de câncer devido à exposição inadequada à radiação solar UV-B.[18]</p> <p>O Instituto de Medicina desconsiderou estudos de associação, classificando-os como de evidência demasiadamente baixa para apoiar quaisquer exigências não-esqueléticas benéficas da vitamina D.[65] Outros estudos também levantaram dúvidas sobre o valor e a efetividade da suplementação vitamínica na prevenção de câncer, eventos cardiovasculares e declínio cognitivo.[41] [93] [94]</p>		
osteopenia e osteoporose	longo prazo	média
<p>A deficiência de vitamina D causa o hiperparatireoidismo secundário, provocando um aumento da reabsorção óssea, causando uma redução da densidade mineral óssea que pode precipitar e exacerbar a osteopenia e a osteoporose.[95] O diagnóstico se baseia no exame de densitometria óssea da coluna lombar, quadril e punho. Um escore T de -1.0 a -2.5 indica massa óssea baixa (osteopenia) e um escore menor ou igual a -2.5 indica osteoporose.</p> <p>Uma diminuição no paratormônio sérico em resposta à terapia com vitamina D pode ser um indicador útil de menor reabsorção óssea. Um estudo de densidade mineral óssea repetido 1 a 2 anos após o início da terapia com vitamina D também pode ser útil para determinar se há melhora na osteopenia e osteoporose.</p>		
quedas e fraturas	longo prazo	baixa

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<p>Podem ocorrer devido à diminuição da densidade mineral óssea em virtude do aumento da reabsorção óssea.[95] Além disso, a deficiência de vitamina D causa fraqueza muscular, aumentando assim o risco de queda e fratura.[96] [97] [98]</p> <p>Um programa da Meals on Wheels foi avaliado para determinar se a melhora nas concentrações de 25-hidroxivitamina D reduziria as quedas. Clientes foram randomizados para vitamina D3 ou placebo ativo. Após a intervenção de 5 meses, apenas um dos 34 participantes randomizados para vitamina D3 apresentou concentrações de 25-hidroxivitamina D inferiores a 20 nanogramas/mL, comparado com 18 de 25 participantes randomizados com placebo. Após o ajuste por sexo, raça, estação do ano, status de 25-hidroxivitamina D basal e história de quedas, os participantes randomizados para vitamina D3 apresentaram uma taxa inferior de queda comparado àqueles randomizados para placebo.[99] Uma revisão sistemática e uma metanálise revelaram uma alta prevalência de deficiência de vitamina D em pacientes com fraturas e que a suplementação com vitamina D aumentou de forma segura a circulação dos níveis de 25-hidroxivitamina D. Um artigo sugeriu que uma dose de ataque de vitamina D apresentou uma tendência de melhora na cura de fraturas.[100]</p> <p>Para aqueles com uma fratura do quadril, só há provas de baixa qualidade que os suplementos orais multinutrientes iniciados antes ou logo após a cirurgia previnem complicações nos primeiros 12 meses após a fratura do quadril, com nenhum efeito claro sobre a mortalidade.[101]</p>		
intoxicação por vitamina D relacionada ao tratamento	variável	baixa
<p>Os médicos ficam receosos em administrar altas doses de vitamina D aos pacientes por períodos prolongados devido à possibilidade de acúmulo de vitamina D lipossolúvel na gordura corporal causando intoxicação de vitamina D.</p> <p>A intoxicação por vitamina D é um dos quadros clínicos mais raros que existe e é observada apenas quando há uma ingestão inadvertida ou acidental de doses excessivamente altas de vitamina D (>10,000 unidades internacionais (UI)/dia).[4]</p> <p>A intoxicação por vitamina D ocorre quando o nível de 25-hidroxivitamina D sérica é >374 nanomoles/L (>150 nanogramas/mL) e está associada à hipercalcemia e hiperfosfatemia.[4] Isto irá resultar em calcificação de tecidos moles dos vasos sanguíneos e rins, que pode aumentar o risco de mortalidade cardiovascular, nefrocalcinose e insuficiência renal.[4]</p> <p>Os pacientes que têm um distúrbio de formação de granuloma ou alguns linfomas têm uma desregulação no metabolismo de vitamina D, aumentando o risco de desenvolvimento de hipercalcúria e hipercalcemia quando os níveis sanguíneos de 25-hidroxivitamina D forem >75 nanomoles/L (> 30 nanogramas/mL) devido à produção de 1,25-di-hidroxivitamina D por macrófagos.[4]</p>		

Prognóstico

Deficiência de vitamina D assintomática

A maioria das crianças e adultos não apresenta sinais e sintomas clínicos evidentes de deficiência de vitamina D. O tratamento com doses farmacológicas de vitamina D pode corrigir a deficiência de vitamina D em 2 a 3 meses, contanto que não haja nenhum fator de risco adicional ou estados patológicos que impeçam a absorção da vitamina D ou do metabolismo da vitamina D em 25-hidroxivitamina D.

Deficiência de vitamina D sintomática

Para crianças com manifestações esqueléticas de raquitismo, quanto mais precoce a intervenção, maior a probabilidade de um prognóstico favorável, com a resolução de muitas deformidades esqueléticas associadas. Isso é especialmente verdadeiro para deformidades nas pernas. Uma semana após o início do tratamento, as alterações bioquímicas (um aumento nos níveis de fósforo e cálcio) e radiográficas podem ser evidentes, e os achados do exame físico voltam ao normal em 6 meses.

A correção da deficiência de vitamina D em adultos melhora a densidade mineral óssea e estimula a mineralização da matriz de colágeno, trazendo a resolução da dor óssea associada à osteomalácia. A melhora da densidade mineral óssea pode ser observada após 1 a 2 anos de terapia com vitamina D. A melhora do hiperparatireoidismo secundário, da força muscular e da dor óssea por osteomalácia geralmente é observada em 3 a 6 meses após a correção da deficiência de vitamina D.

Diretrizes de diagnóstico

América do Norte

Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline

Publicado por: Endocrine Society

Última publicação em:
2011

Diretrizes de tratamento

Europa

Antenatal care for uncomplicated pregnancies

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2017

Chronic kidney disease in adults: assessment and management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2015

Internacional

KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder

Publicado por: Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD-MBD Work Group

Última publicação em:
2017

América do Norte

Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets

Publicado por: Endocrine Society

Última publicação em:
2016

Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline

Publicado por: Endocrine Society

Última publicação em:
2011

Dietary reference intakes for calcium and vitamin D

Publicado por: Institute of Medicine

Última publicação em:
2011

América do Norte

Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline statement

Publicado por: Osteoporosis Canada

Última publicação em:
2010

Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents

Publicado por: American Academy of Pediatrics

Última publicação em:
2008

Asia

Final declaration of the Asian metaforum on the role of vitamin D and the management of osteoporosis

Publicado por: Asian Metaforum on the Role of Vitamin D and the Management of Osteoporosis

Última publicação em:
2009

Oceania

Prevention and treatment of infant and childhood vitamin D deficiency in Australia and New Zealand: a consensus statement

Publicado por: Working Group of the Australasian Paediatric Endocrine Group, Paediatric Bone Australasia, and other specialists

Última publicação em:
2006

Vitamin D and adult bone health in Australia and New Zealand: a position statement

Publicado por: Working Group of the Australian and New Zealand Bone and Mineral Society, Endocrine Society of Australia, and Osteoporosis Australia

Última publicação em:
2005

Nível de evidência

1. Mortalidade por doença cardiovascular (DCV): evidências de qualidade moderada demonstram que pacientes com DCV que têm deficiência de vitamina D apresentam um aumento do risco de morrer >100% em comparação com pacientes sem deficiência de vitamina D.[\[34\]](#)

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

Artigos principais

- Hossein-Nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. Mayo Clin Proc. 2013 Jul;88(7):720-55. [Texto completo](#)
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Jul;96(7):1911-30. [Texto completo](#)
- Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. J Clin Invest. 2006 Aug;116(8):2062-72. [Texto completo](#)

Referências

1. Hossein-Nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. Mayo Clin Proc. 2013 Jul;88(7):720-55. [Texto completo](#)
2. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. Lancet. 1998 Mar 14;351(9105):805-6.
3. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, et al. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. J Am Coll Nutr. 2003 Apr;22(2):142-6.
4. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Jul;96(7):1911-30. [Texto completo](#)
5. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. J Clin Invest. 2006 Aug;116(8):2062-72. [Texto completo](#)
6. Chen H, Hewison M, Hu B, et al. Heterogenous nuclear ribonucleoprotein (hnRNP) binding to hormone response elements: a cause of vitamin D resistance. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 May 13;100(10):6109-14. [Texto completo](#)
7. Hruska KA. Hyperphosphatemia and hypophosphatemia. In: Favus MJ, ed. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 6th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research; 2006:233-42.
8. McKenna MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. Am J Med. 1992 Jul;93(1):69-77.
9. Pettifor JM. Vitamin D deficiency and nutritional rickets in children. In: Feldman D, Pike JW, Glorieux FH, eds. Vitamin D. 2nd ed. Boston, MA: Elsevier Academic Press; 2005:1065-84.

10. Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *J Nutr.* 2007 Feb;137(2):447-52. [Texto completo](#)
11. Lee JM, Smith JR, Philipp BL, et al. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clin Pediatr (Phila).* 2007 Jan;46(1):42-4.
12. Gordon CM, DePeter KC, Feldman HA, et al. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004 Jun;158(6):531-7. [Texto completo](#)
13. Sullivan SS, Rosen CJ, Halteman WA, et al. Adolescent girls in Maine at risk for vitamin D insufficiency. *J Am Diet Assoc.* 2005 Jun;105(6):971-4.
14. Nesby-O'Dell S, Scanlon KS, Cogswell ME, et al. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr.* 2002 Jul;76(1):187-92. [Texto completo](#)
15. Tangpricha V, Pearce EN, Chen TC, et al. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. *Am J Med.* 2002 Jun 1;112(8):659-62. [Texto completo](#)
16. Harris NS, Crawford PB, Yangzom Y, et al. Nutritional and health status of Tibetan children living at high altitudes. *N Engl J Med.* 2001 Feb 1;344(5):341-7. [Texto completo](#)
17. Sabetta JR, DePetrillo P, Cipriani RJ, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and the incidence of acute viral respiratory tract infections in healthy adults. *PLoS One.* 2010 Jun 14;5(6):e11088. [Texto completo](#)
18. Grant WB. An estimate of premature cancer mortality in the US due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation. *Cancer.* 2002 Mar 15;94(6):1867-75. [Texto completo](#)
19. Toriola AT, Surcel HM, Calypse A, et al. Independent and joint effects of serum 25-hydroxyvitamin D and calcium on ovarian cancer risk: a prospective nested case-control study. *Eur J Cancer.* 2010 Oct;46(15):2799-805.
20. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, et al. Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005 Oct;97(1-2):179-94.
21. Bertone-Johnson ER, Chen WY, Holick MF, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005 Aug;14(8):1991-7. [Texto completo](#)
22. Knight JA, Lesosky M, Barnett H, et al. Vitamin D and reduced risk of breast cancer: a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007 Mar;16(3):422-9. [Texto completo](#)
23. Hypponen E, Laara E, Jarvelin MR, et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet.* 2001 Nov 3;358(9292):1500-3.
24. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA.* 2006 Dec 20;296(23):2832-8. [Texto completo](#)

25. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum.* 2004 Jan;50(1):72-7. [Texto completo](#)
26. Lima GL, Paupitz J, Aikawa NE, et al. Vitamin D supplementation in adolescents and young adults with juvenile systemic lupus erythematosus for improvement in disease activity and fatigue scores: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016 Jan;68(1):91-8. [Texto completo](#)
27. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care.* 2006 Mar;29(3):650-6. [Texto completo](#)
28. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* 2008 Apr;87(4):1080S-6S. [Texto completo](#)
29. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med.* 2009 Feb 23;169(4):384-90. [Texto completo](#)
30. Camargo CA Jr, Ganmaa D, Frazier AL, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation and risk of acute respiratory infection in Mongolia. *Pediatrics.* 2012 Sep;130(3):e561-7.
31. Urashima M, Segawa T, Okazaki M, et al. Randomized trial of vitamin D supplementation to prevent seasonal influenza A in schoolchildren. *Am J Clin Nutr.* 2010 May;91(5):1255-60. [Texto completo](#)
32. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, et al. Vitamin D deficiency: an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol.* 2008 Dec 9;52(24):1949-56.
33. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation.* 2008 Jan 29;117(4):503-11. [Texto completo](#)
34. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med.* 2008 Jun 23;168(12):1340-9. [Texto completo](#)
35. Melamed ML, Muntner P, Michos ED, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the prevalence of peripheral arterial disease: results from NHANES 2001 to 2004. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008 Jun;28(6):1179-85. [Texto completo](#)
36. Pilz S, Dobnig H, Fischer JE, et al. Low vitamin D levels predict stroke in patients referred to coronary angiography. *Stroke.* 2008 Sep;39(9):2611-3. [Texto completo](#)
37. Pilz S, März W, Wellnitz B, et al. Association of vitamin D deficiency with heart failure and sudden cardiac death in a large cross-sectional study of patients referred for coronary angiography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Oct;93(10):3927-35. [Texto completo](#)
38. Bischoff-Ferrari HA. "Vitamin D - why does it matter?" - defining vitamin D deficiency and its prevalence. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2012;(243):3-6.

39. LeBlanc ES, Zakher B, Daeges M, et al. Screening for vitamin D deficiency: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2015 Jan 20;162(2):109-22. [Texto completo](#)
40. McAlindon TE, Felson DT, Zhang Y, et al. Relation of dietary intake and serum levels of vitamin D to progression of osteoarthritis of the knee among participants in the Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1996 Sep 1;125(5):353-9.
41. Fortmann SP, Burda BU, Senger CA, et al. Vitamin and mineral supplements in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: An updated systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2013 Dec 17;159(12):824-34. [Texto completo](#)
42. Chowdhury R, Kunutsor S, Vitezova A, et al. Vitamin D and risk of cause specific death: systematic review and meta-analysis of observational cohort and randomised intervention studies. *BMJ.* 2014;348:g1903. [Texto completo](#)
43. Theodoratou E, Tzoulaki I, Zgaga L, et al. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. *BMJ.* 2014 Apr 1;348:g2035. [Texto completo](#)
44. Beveridge LA, Struthers AD, Khan F, et al; D-PRESSURE Collaboration. Effect of vitamin D supplementation on blood pressure: a systematic review and meta-analysis incorporating individual patient data. *JAMA Intern Med.* 2015 May;175(5):745-54. [Texto completo](#)
45. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, et al. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Sep;92(9):3517-22. [Texto completo](#)
46. Merewood, A, Mehta SD, Chen TC, et al. Association between vitamin D deficiency and primary caesarean section. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Mar;94(3):940-5. [Texto completo](#)
47. Thorne-Lyman A, Fawzi WW. Vitamin D during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2012 Jul;26 (suppl 1):75-90. [Texto completo](#)
48. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, et al. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(1):CD008873. [Texto completo](#)
49. Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM, et al. Vitamin D and risk of cognitive decline in elderly persons. *Arch Intern Med.* 2010 Jul 12;170(13):1135-41. [Texto completo](#)
50. Knekt P, Kilkkinen A, Rissanen H, et al. Serum vitamin D and the risk of Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2010 Jul;67(7):808-11. [Texto completo](#)
51. Giovannucci E, Liu Y, Willett WC. Cancer incidence and mortality and vitamin D in black and white male health professionals. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006 Dec;15(12):2467-72. [Texto completo](#)
52. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science.* 2006 Mar 24;311(5768):1770-3.

53. Shen L, Ji HF. Vitamin D deficiency is associated with increased risk of Alzheimer's disease and dementia: evidence from meta-analysis. *Nutr J*. 2015 Aug 1;14:76. [Texto completo](#)
54. Martineau AR, Cates CJ, Urashima M, et al. Vitamin D for the management of asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Sep 5;(9):CD011511. [Texto completo](#)
55. Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr*. 2007 Mar;85(3):788-95. [Texto completo](#)
56. Monlezun DJ, Bittner EA, Christopher KB, et al. Vitamin D status and acute respiratory infection: cross sectional results from the United States National Health and Nutrition Examination Survey, 2001-2006. *Nutrients*. 2015 Mar 13;7(3):1933-44. [Texto completo](#)
57. Webb AR, DeCosta BR, Holick MF. Sunlight regulates the cutaneous production of vitamin D3 by causing its photodegradation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989 May;68(5):882-7.
58. Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet*. 1989 Nov 4;2(8671):1104-5.
59. Lo CW, Paris PW, Clemens TL, et al. Vitamin D absorption in healthy subjects and in patients with intestinal malabsorption syndromes. *Am J Clin Nutr*. 1985 Oct;42(4):644-9.
60. Fort P, Salas AA, Nicola T, et al. A comparison of 3 vitamin D dosing regimens in extremely preterm infants: a randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2016 Jul;174:132-8;e1. [Texto completo](#)
61. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, et al. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000 Sep;72(3):690-3. [Erratum in: *Am J Clin Nutr*. 2003 May;77(5):1342.] [Texto completo](#)
62. Zhou C, Assem M, Tay JC, et al. Steroid and xenobiotic receptor and vitamin D receptor crosstalk mediates CYP24 expression and drug-induced osteomalacia. *J Clin Invest*. 2006 Jun;116(6):1703-12. [Texto completo](#)
63. Vanlint SJ, Morris HA, Newbury JW, et al. Vitamin D insufficiency in Aboriginal Australians. *Med J Aust*. 2011 Feb 7;194(3):131-4. [Texto completo](#)
64. Holick MF. The D-batable Institute of Medicine report: a D-lightful perspective. *Endocr Pract*. 2011 Jan-Feb;17(1):143-9.
65. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. 2011 [internet publication]. [Texto completo](#)
66. Matsuoka LY, Wortsman J, MacLaughlin JA, et al. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987 Jun;64(6):1165-8.
67. Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, et al. Increased skin pigment reduces the capacity of the skin to synthesise vitamin D3. *Lancet*. 1982 Jan 9;1(8263):74-6.

68. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int.* 1997;7(5):439-43.
69. Farraye F, Nimitphong H, Stucchi A, et al. The use of a novel vitamin D bioavailability test demonstrates that vitamin D absorption is decreased in patients with quiescent Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 Oct;17(10):2116-21.
70. Kitanaka S, Takeyama K, Murayama A, et al. Inactivating mutations in the human 25-hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase gene in patients with pseudovitamin D-deficiency rickets. *N Engl J Med.* 1998 Mar 5;338(10):653-61. [Texto completo](#)
71. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2017 July;7(1):1-59. [Texto completo](#)
72. Rajakumar K, Fernstrom JD, Holick MF, et al. Vitamin D status and response to vitamin D(3) in obese vs. non-obese African American children. *Obesity (Silver Spring).* 2008 Jan;16(1):90-5. [Texto completo](#)
73. Wagner CL, Greer FR; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics.* 2008 Nov;122(5):1142-52. [Erratum in: *Pediatrics.* 2009 Jan;123(1):197.] [Texto completo](#)
74. El-Hajj Fuleihan G, Nabulsi M, Tamim H, et al. Effect of vitamin D replacement on musculoskeletal parameters in school children: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Feb;91(2):405-12. [Texto completo](#)
75. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, et al. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Mar;93(3):677-81. [Texto completo](#)
76. Chesney RW. Bone structure, growth, and hormonal regulation. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson textbook of pediatrics.* 17th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2004;2341-3.
77. Nield LS, Mahajan P, Joshi A, et al. Rickets: not a disease of the past. *Am Fam Physician.* 2006 Aug 15;74(4):619-26. [Texto completo](#)
78. Dobrescu MO, Garcia AC, Robert M. Rickets. *CMAJ.* 2006 Jun 6;174(12):1710. [Texto completo](#)
79. Frame B, Parfitt AM. Osteomalacia: current concepts. *Ann Intern Med.* 1978 Dec;89(6):966-82.
80. Rodgers SE, Perrier ND. Parathyroid carcinoma. *Curr Opin Oncol.* 2006;18:16-22.
81. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990 Feb;33(2):160-72.

82. Dauber A, Nguyen TT, Sochett E, et al. Genetic defect in CYP24A1, the vitamin D 24-hydroxylase gene, in a patient with severe infantile hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:E268-E274. [Texto completo](#)
83. Jacobs TP, Kaufman M, Jones G, et al. A lifetime of hypercalcemia and hypercalciuria, finally explained. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:708-712. [Texto completo](#)
84. US Preventive Services Task Force. Final recommendation statement - vitamin D deficiency: screening. November 2014 [internet publication]. [Texto completo](#)
85. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006 Jul;84(1):18-28. [Errata in: *Am J Clin Nutr.* 2006 Nov;84(5):1253; *Am J Clin Nutr.* 2007 Sep;86(3):809. Dosage errors in published abstracts corrected.] [Texto completo](#)
86. Cashman KD, Wallace JM, Horigan G, et al. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in free-living adults ≥ 64 y of age. *Am J Clin Nutr.* 2009 May;89(5):1366-74. [Texto completo](#)
87. Pietras SM, Obayan BK, Cai MH, et al. Vitamin D2 treatment for vitamin D deficiency and insufficiency for up to 6 years. *Arch Intern Med.* 2009 Oct 26;169(19):1806-8. [Texto completo](#)
88. Gordon CM, Williams AL, Feldman HA, et al. Treatment of hypovitaminosis D in infants and toddlers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jul;93(7):2716-21. [Texto completo](#)
89. Kopecky SL, Bauer DC, Gulati M, et al. Lack of evidence linking calcium with or without vitamin D supplementation to cardiovascular disease in generally healthy adults: a clinical guideline from the National Osteoporosis Foundation and the American Society for Preventive Cardiology. *Ann Intern Med.* 2016 Dec 20;165(12):867-8.
90. Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM. Vitamin D treatment in calcium-deficiency rickets: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child.* 2014 Sep;99(9):807-11. [Texto completo](#)
91. Thacher TD, Fischer PR, Obadofin MO, et al. Comparison of metabolism of vitamins D2 and D3 in children with nutritional rickets. *J Bone Miner Res.* 2010 Sep;25(9):1988-95. [Texto completo](#)
92. Ennis JL, Worcester EM, Coe FL, et al. Current recommended 25-hydroxyvitamin D targets for chronic kidney disease management may be too low. *J Nephrol.* 2016 Feb;29(1):63-70.
93. Lamas GA, Boineau R, Goertz C, et al; TACT (Trial to Assess Chelation Therapy) Investigators. Oral high-dose multivitamins and minerals after myocardial infarction: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013 Dec 17;159(12):797-805. [Texto completo](#)
94. Grodstein F, O'Brien J, Kang JH, et al. Long-term multivitamin supplementation and cognitive function in men: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013 Dec 17;159(12):806-14. [Texto completo](#)
95. Boonen S, Bischoff-Ferrari A, Cooper C, et al. Addressing the musculoskeletal components of fracture risk with calcium and vitamin D: a review of the evidence. *Calcif Tissue Int.* 2006 May;78(5):257-70.

96. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2001 Aug;22(4):477-501. [Texto completo](#)
97. Moyer VA; US Preventive Services Task Force. Prevention of falls in community-dwelling older adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2012 Aug 7;157(3):197-204. [Texto completo](#)
98. Kim H, Lee SH, Kim J, et al. The association of vitamin D with femoral neck strength: an additional evidence of vitamin D on bone health. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Aug;100(8):3118-25. [Texto completo](#)
99. Houston DK, Tooze JA, Demons JL, et al. Delivery of a vitamin D intervention in homebound older adults using a Meals-on-Wheels program: a pilot study. *J Am Geriatr Soc.* 2015 Sep;63(9):1861-7. [Texto completo](#)
100. Sprague S, Petrisor B, Scott T, et al. What is the role of vitamin D supplementation in acute fracture patients? A systematic review and meta-analysis of the prevalence of hypovitaminosis D and supplementation efficacy. *J Orthop Trauma.* 2016 Feb;30(2):53-63.
101. Avenell A, Smith TO, Curtain JP, et al. Nutritional supplementation for hip fracture aftercare in older people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Nov 30;(11):CD001880. [Texto completo](#)

Imagens

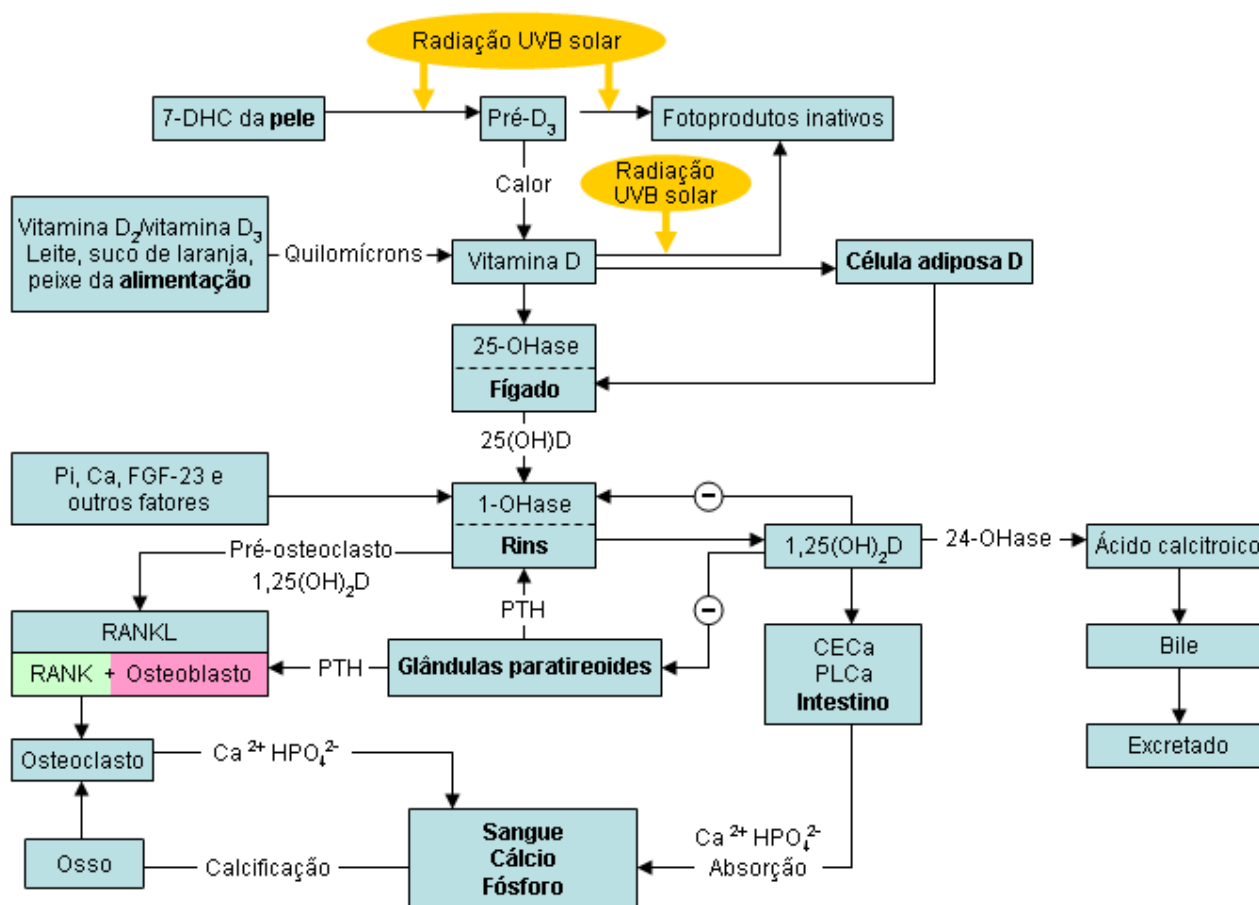


Figura 1: Produção, metabolismo e funções biológicas da vitamina D no metabolismo do cálcio e na saúde óssea (D representa D2 e D3). Abreviações: CECa, canal epitelial de cálcio; FGF-23, fator de crescimento de fibroblastos 23; PLCa, calbindina; pré-D3, pré-vitamina D3; RANKL, ligante do receptor ativador de fator nuclear kappa-B; 1,25(OH)2D, 1,25-di-hidroxivitamina D; 1-OHase, 25-hidroxicalciferol 1-hidroxilase; 7-DHC, 7-deidrocolesterol; 24-OHase, 1,25-di-hidroxivitamina D-24-hidroxilase; 25-OHase, vitamina D-25-hidroxilase; 25(OH)D, 25-hidroxivitamina D

Criado por M.F. Holick, PhD, MD; usado com permissão

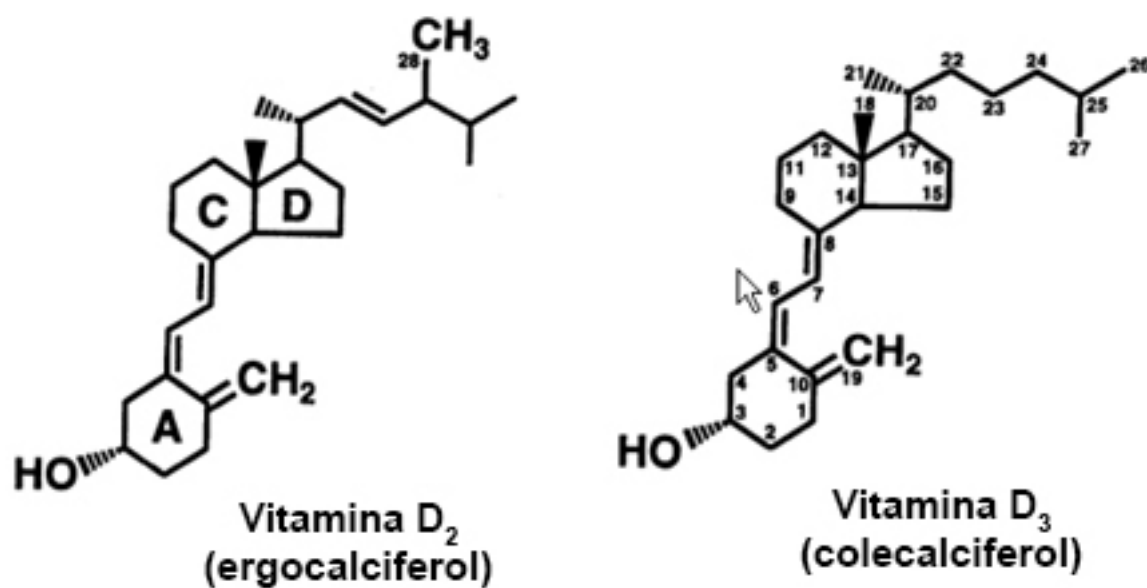


Figura 2: Estrutura química da vitamina D

Do acervo de M.F. Holick, PhD, MD; usado com permissão

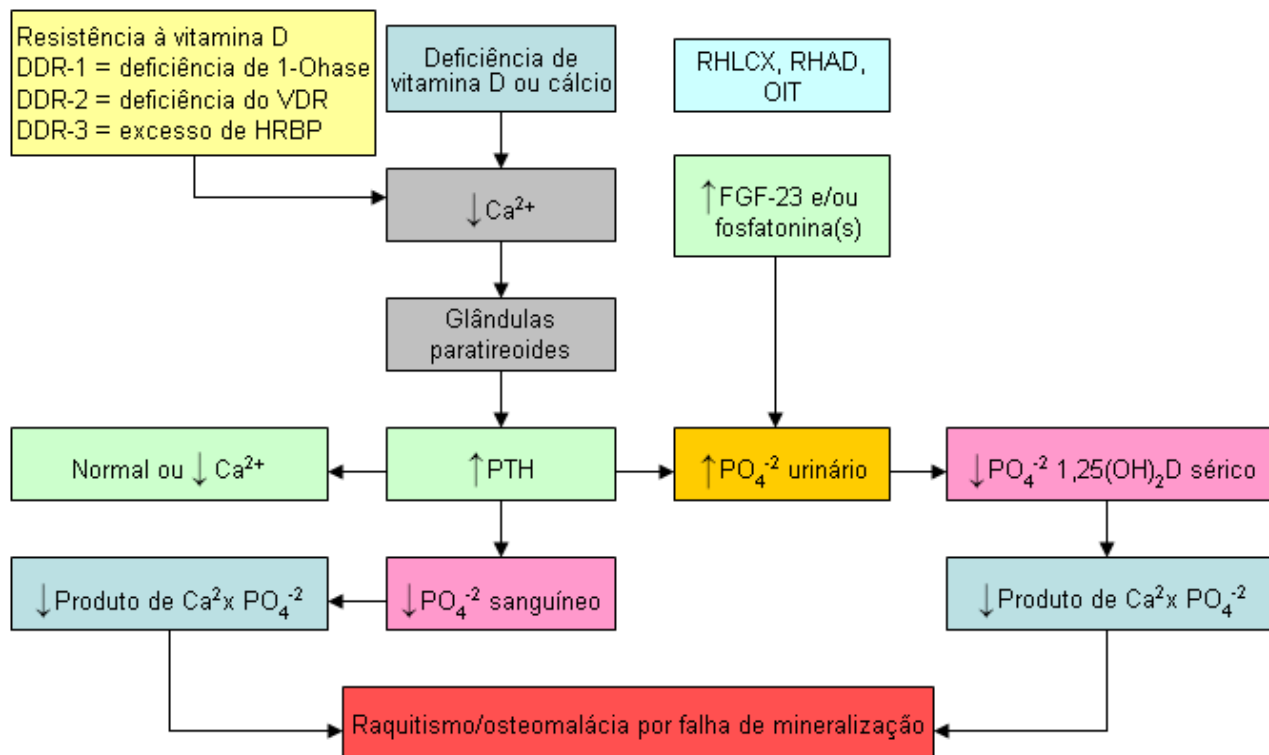


Figura 3: Efeitos diferenciais de vários distúrbios de cálcio, fosfato, ósseos e de metabolismo da vitamina D em níveis séricos de cálcio, fosfato e 1,25-di-hidroxivitamina D. Abreviações: FGF-23, fator de crescimento de fibroblastos 23; OIT, osteomalácia induzida por tumor; PLRH, proteína de ligação ribonuclear heteróloga; RHAD, raquitismo hipofosfatêmico autossômico dominante; RHLCX, raquitismo hipofosfatêmico ligado ao cromossomo X; RVD, resistente à vitamina D; 1-OHase, 25-hidroxicolecalciferol 1-hidroxilase

Criado por M.F. Holick, PhD, MD; usado com permissão

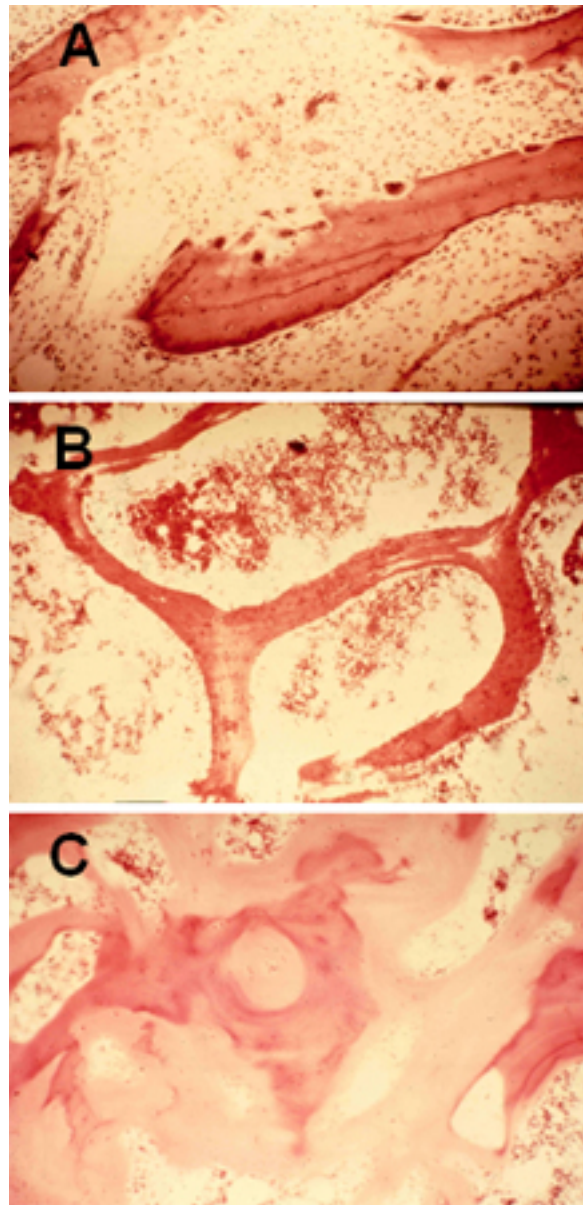


Figura 4: Biópsia óssea de osso trabecular demonstrando: (A) aumento da atividade osteoclástica devido ao hiperparatireoidismo secundário; (B) normal; (C) grandes fendas osteoides (área rosa clara), que são clássicas da osteomalácia

Do acervo de M.F. Holick, PhD, MD; usado com permissão

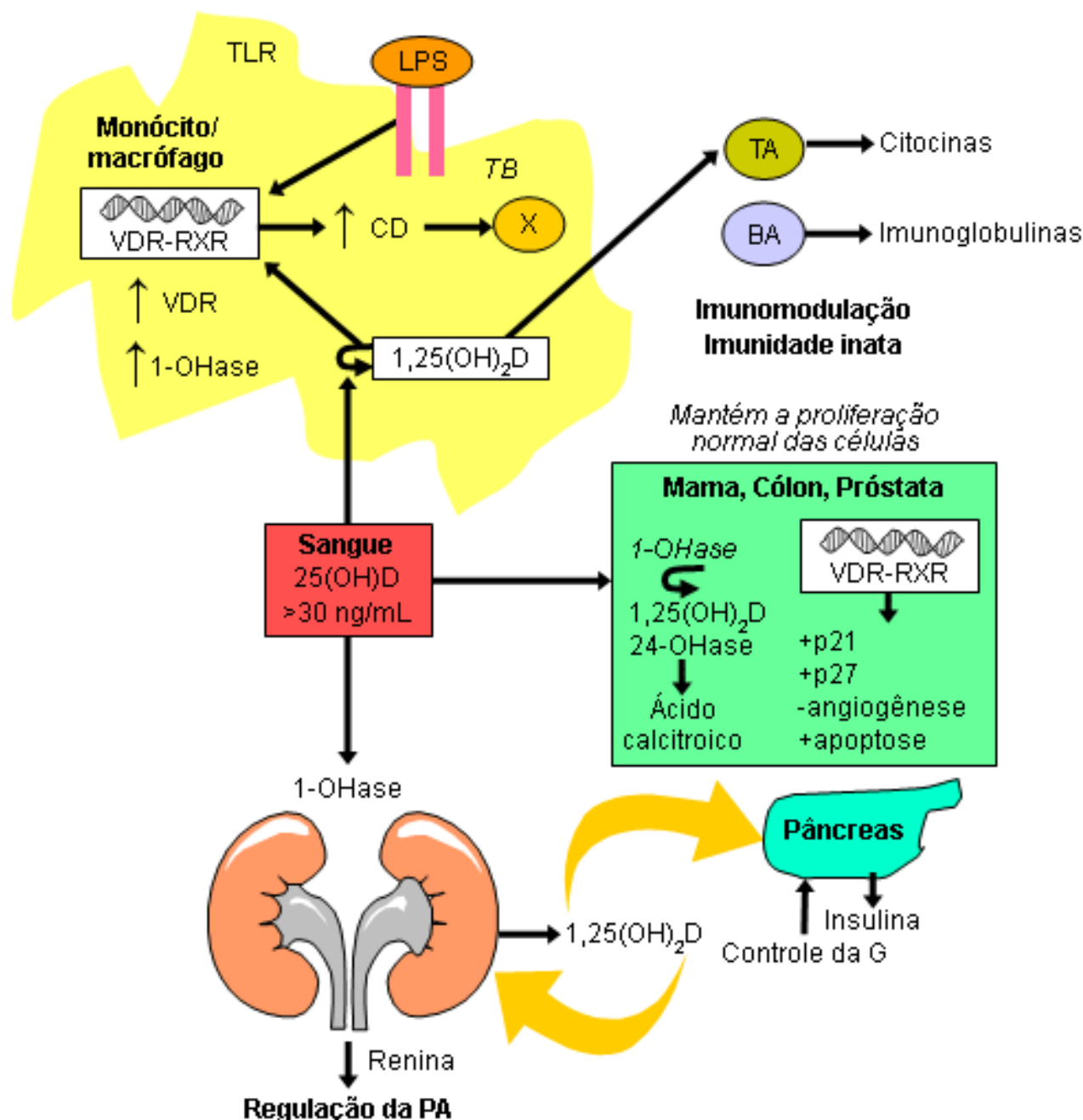


Figura 5: Produção extrarrenal de 1,25-di-hidroxitamina D para modular a função imunológica, o crescimento celular e a produção de insulina. Abreviações: BA, linfócito B ativado; CD, catelicidina; G, glicemia; LPS, lipopolissacarídeos; TA, linfócito T ativado; TLR, receptor do tipo Toll; VDR-RXR, receptor de vitamina D-receptor de retinoide X; $1,25(\text{OH})_2\text{D}$, 1,25-di-hidroxitamina D; 1-OHase, 25-hidroxicolecalciferol 1-hidroxilase; 24-OHase, 1,25-di-hidroxitamina D-24-hidroxilase; $25(\text{OH})\text{D}$, 25-hidroxivitamina D

Criado por M.F. Holick, PhD, MD; usado com permissão

Fonte	Conteúdo de vitamina D UI = 25 nanogramas
Fontes naturais	
Salmão fresco selvagem	~600-1000 UI/100 g de vitamina D ₃
Salmão fresco de viveiro	~100-250 UI/100 g de vitamina D ₃ , vitamina D ₂
Salmão enlatado	~300-600 UI/100 g de vitamina D ₃
Sardinha enlatada	~300 UI/100 g de vitamina D ₃
Cavalinha enlatada	~250 UI/100 g de vitamina D ₃
Atum enlatado	236 UI/100 g de vitamina D ₃
Óleo de fígado de bacalhau	~400-1000 UI/5 mL de vitamina D ₃
Cogumelo shiitake fresco	~100 UI/100 g de vitamina D ₂
Cogumelo shiitake desidratado	~1600 UI/100 g de vitamina D ₂
Gema de ovo	~20 UI/gema de vitamina D ₃ ou D ₂
Radiação solar/UVB	20,000 UI, equivalentes à exposição a 1 dose mínima eritematosa (DME) em uma roupa de banho. Assim, a exposição de braços e pernas a 0.5 DME é equivalente à ingestão de ~ 3000 UI de vitamina D ₃
Alimentos enriquecidos	
Leite enriquecido	100 UI/227 g geralmente de vitamina D ₃
Suco de laranja enriquecido	100 UI/227 g de vitamina D ₃
Fórmula infantil	100 UI/227 g de vitamina D ₃
Iogurtes enriquecidos	100 UI/227 g geralmente de vitamina D ₃
Manteiga enriquecida	56 UI/100 g geralmente de vitamina D ₃
Margarina enriquecida	429 UI/100 g geralmente de vitamina D ₃
Queijos enriquecidos	100 UI/85 g geralmente de vitamina D ₃
Cereais matinais enriquecidos	~100 UI/porção geralmente de D ₃
Fontes de suplemento farmacológicas	
Vitamina D ₂ (ergocalciferol)	50,000 UI/cápsula
Suplementos líquidos de drisdol (vitamina D ₂)	8000 UI/cc
Polivitamínico	400, 800, 1000, UI de vitamina D*, vitamina D ₂ ou vitamina D ₃
Vitamina D ₃	400, 800, 1000, 2000 e 5000 UI

Figura 6: Fontes de vitamina D

Criado por M.F. Holick, PhD, MD; usado com permissão



Figura 7: Crianças com raquitismo demonstrando bossa frontal e espasmos carpopedais

Do acervo de M.F. Holick, PhD, MD; usado com permissão



Figura 8: Crianças com arqueamento varo ou valgo das pernas; sinal típico do raquitismo clássico

Do acervo de M.F. Holick, PhD, MD; usado com permissão



Figura 9: Radiografias de um punho de uma criança com raquitismo por deficiência de vitamina D antes (figura esquerda) e depois (figura direita) do tratamento com vitamina D

Do acervo de M.F. Holick, PhD, MD; usado com permissão

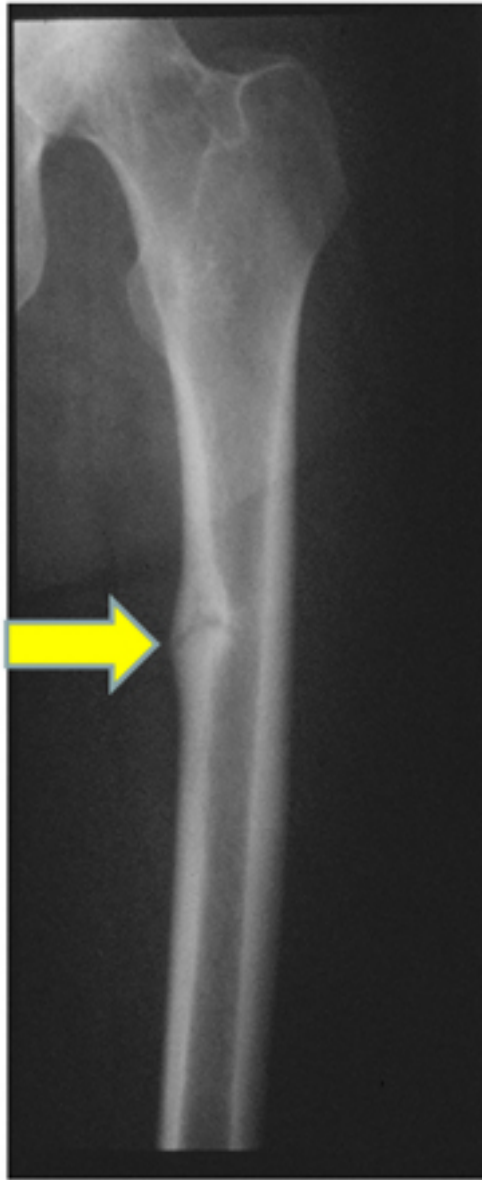


Figura 10: Radiografia da haste femoral em paciente com osteomalácia demonstrando "pseudofratura" (também conhecida como zona de Looser) no aspecto medial da haste femoral média

Do acervo de Bridget Sinnott, MD

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

Colaboradores:

// Autores:

Michael F. Holick, PhD, MD

Program Director for the General Clinical Research Unit (GCRU)

Professor of Medicine, Physiology, and Biophysics, Department of Medicine, Section of Endocrinology, Diabetes, and Nutrition, Vitamin D, Skin, and Bone Research Laboratory, Boston University School of Medicine, Boston, MA

DIVULGAÇÕES: MFH declares that he has no competing interests. MFH is an author of a number of references cited in this topic.

// Colegas revisores:

Vin Tangpricha, PhD, MD

Assistant Professor of Medicine

Division of Endocrinology, Metabolism and Lipids, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA

DIVULGAÇÕES: VT is an author of a reference cited in this topic.

Stefan Pilz, MD

General Practitioner (GP)

Resident at the Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology and Nuclear Medicine, Medical University of Graz, Graz, Austria

DIVULGAÇÕES: SP is an author of a reference cited in this topic.