

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul**  
**Faculdade de Medicina**  
**Graduação em Nutrição**

Fabiana Viegas Raimundo

**Avaliação da Variação Sazonal de 25- Hidroxivitamina D<sub>3</sub> Sérica e  
Ingestão Dietética de Vitamina D em  
Crianças e Adolescentes com Baixa Estatura**

Porto Alegre, 2007

**Fabiana Viegas Raimundo**

**Avaliação da Variação Sazonal de 25- Hidroxivitamina D<sub>3</sub> Sérica e  
Ingestão Dietética de Vitamina D em  
Crianças e Adolescentes com Baixa Estatura**

**Trabalho de conclusão de curso de graduação  
apresentado como requisito parcial para obtenção  
do grau de Nutricionista, à Universidade Federal  
do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina,  
Curso de Nutrição.**

**Orientadora: Cileide Cunha Moulin**

**Porto Alegre, 2007.**

**Dedicatória**

Dedico este trabalho aos meus pais, Zildo Ferreira Raimundo e Rosane Viegas Raimundo, grandes exemplos e fonte de inspiração para lutar pelos meus sonhos.

## **Agradecimentos**

Aos meus pais e minha família, por todo apoio, força e carinho.

À professora Cileide Cunha Moulin pela orientação, incentivo, paciência, dedicação e compreensão.

Ao Prof. Mauro Antonio Czepielewski e à Nutricionista Aline Lopes Bueno pela grande oportunidade de participar do Ambulatório de Endocrinologia/Baixa Estatura e do grupo de pesquisa de Crescimento e Desenvolvimento durante a minha formação acadêmica.

Aos Professores Ana Carolina Pio da Silva, Liziane Maahs Flores, Francisco Stefani Amaro e Denise Miranda pelo incentivo e exemplo profissional.

A todos os professores da graduação que contribuíram para a minha formação acadêmica.

Ao Centro de Endocrinologia e Diabetes do Rio Grande do Sul, ao Fundo de Apoio à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e ao Programa de Bolsas de Iniciação Científica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul pelo apoio financeiro para realização deste trabalho.

A todos aqueles não citados, mas que contribuíram direta ou indiretamente para que este trabalho se tornasse realidade.

## RESUMO

A vitamina D é um hormônio fundamental para a homeostase do cálcio e para o desenvolvimento ósseo e é obtida através da dieta e exposição solar (radiação ultravioleta). Há evidências na literatura sobre o impacto do baixo consumo dietético nos níveis séricos de 25 - Hidroxivitamina D<sub>3</sub> [25(OH)D<sub>3</sub>] em crianças e adolescentes. A concentração de 25(OH)D<sub>3</sub> sérica é um indicador clínico sensível para o status de vitamina D. Objetivo: Avaliar a variação sazonal dos níveis séricos de 25(OH)D<sub>3</sub> e ingestão dietética de Vitamina D em pacientes com Baixa Estatura (BE). Pacientes e métodos: Pacientes com BE, atendidos no Ambulatório de Baixa Estatura do Serviço de Endocrinologia do HCPA, sem doenças crônicas, endócrinas ou genéticas responderam a três recordatórios de 24h para estimar o consumo dietético de vitamina D. O nível sérico de 25(OH)D<sub>3</sub> foi avaliado por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC) no Laboratório Fleury/SP. Resultados: No grupo estudado (n=55), verificou-se o consumo dietético de Vitamina D abaixo do recomendado (200UI/dia) em 96% dos pacientes e níveis limítrofes de 25(OH)D<sub>3</sub> (20-30ng/ml). A concentração de 25(OH)D<sub>3</sub> sérica foi significativamente diferente entre as estações do ano, sendo os seus níveis mais altos no verão ( $p < 0,05$ ), não se correlacionando com o consumo dietético de Vitamina D. Conclusão: A 25(OH)D<sub>3</sub> sérica variou em relação às estações do ano, de acordo com as variações da insolação. Níveis séricos de 25(OH)D<sub>3</sub> baixos sugerem a importância da Vitamina D obtida através da dieta nos meses onde há uma menor incidência de radiação ultravioleta.

Palavras-chave: Vitamina D. Baixa estatura. Crescimento. Formação óssea. Deficiência nutricional. Inquérito alimentar.

## SUMÁRIO

<b>1.INTRODUÇÃO.....</b>	<b>7</b>
<b>1.1 VITAMINA D.....</b>	<b>7</b>
<b>1.1.2. Função da Vitamina D.....</b>	<b>8</b>
<b>1.1.3. Fontes de Vitamina D.....</b>	<b>10</b>
<b>1.1.4. Metabolismo da vitamina D.....</b>	<b>11</b>
<b>1.1.5. Deficiência de Vitamina D.....</b>	<b>14</b>
<b>1.2. JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>16</b>
<b>1.3.OBJETIVOS.....</b>	<b>16</b>
<b>1.3.1.Objetivo Geral.....</b>	<b>16</b>
<b>1.3.2.Objetivos Específicos.....</b>	<b>17</b>
<b>2. INDIVÍDUOS E MÉTODOS.....</b>	<b>17</b>
<b>2.1. CASUÍSTICA.....</b>	<b>18</b>
<b>2.2. LOGÍSTICA.....</b>	<b>18</b>
<b>2.2.1. Cor da pele.....</b>	<b>18</b>
<b>2.2.2. Avaliação do Consumo Alimentar.....</b>	<b>18</b>
<b>2.2.3. Avaliação Bioquímica .....</b>	<b>19</b>
<b>2.2.4. Medidas Meteorológicas.....</b>	<b>20</b>
<b>2.2.5. Considerações Éticas.....</b>	<b>21</b>
<b>2.2.6. Análise Estatística.....</b>	<b>21</b>
<b>3. RESULTADOS.....</b>	<b>22</b>
<b>4. DISCUSSÃO.....</b>	<b>26</b>
<b>5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>28</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>29</b>

## 1.INTRODUÇÃO

O crescimento fisiológico é um indicador sensível em longo prazo<sup>1</sup> e é o resultado da interação de inúmeros fatores nos quais se inserem as deficiências nutricionais<sup>2</sup>. O equilíbrio nutricional é indispensável para manter todos os processos biológicos. Uma alimentação equilibrada promove benefícios para a manutenção da saúde, mas para que esse processo ocorra, o homem deve dispor de alimentos específicos e variados em quantidades suficientes. Pode-se dizer que, do ponto de vista nutricional, o ser humano é biologicamente frágil e ao mesmo tempo exigente, pois tem saúde apenas se as condições do meio forem adequadas<sup>3</sup>.

Subordinados que são à incorporação de nutrientes ao organismo, o crescimento e o desenvolvimento, são altamente dependentes da satisfação das necessidades nutricionais<sup>4</sup>. Na falta de nutrientes, o organismo direciona a energia residual para a sobrevivência e não para o crescimento, ocorrendo redução da velocidade de crescimento e da idade óssea, bem como o atraso do desenvolvimento puberal.<sup>5</sup>

Estudos descritos na literatura têm avaliado a influência do estado nutricional e deficiência de nutrientes e micronutrientes no crescimento humano, havendo poucas informações relativas ao consumo da vitamina D<sup>6,7</sup>.

### 1.1. VITAMINA D

A vitamina D é um dos hormônios mais antigos produzido na forma de vida por mais de 750 milhões de anos. Fitoplâncton, zooplâncton e muitas plantas e animais que se expõem à luz solar, têm a capacidade de produzir vitamina D. Esta vitamina é criticamente importante para o desenvolvimento, crescimento e manutenção do esqueleto, desde o nascimento até a morte. A maior função da vitamina D é a manter a homeostase do cálcio. Ela realiza isto através do aumento da eficiência de absorção do cálcio da dieta no intestino delgado. Quando há uma ingestão inadequada (insuficiente) de cálcio na dieta para satisfazer a necessidade fisiológica deste nutriente, a vitamina D comunica aos osteoblastos, que sinalizam aos precursores dos osteoclastos, a maturação e dissolução do cálcio estocado no osso. A vitamina D é metabolizada no fígado e após, nos rins em 1,25 diidroxivitamina D [1,25(OH)<sub>2</sub>D]. Os receptores de 1,25(OH)<sub>2</sub>D (VDR) estão presentes não apenas no intestino e nos ossos, mas em

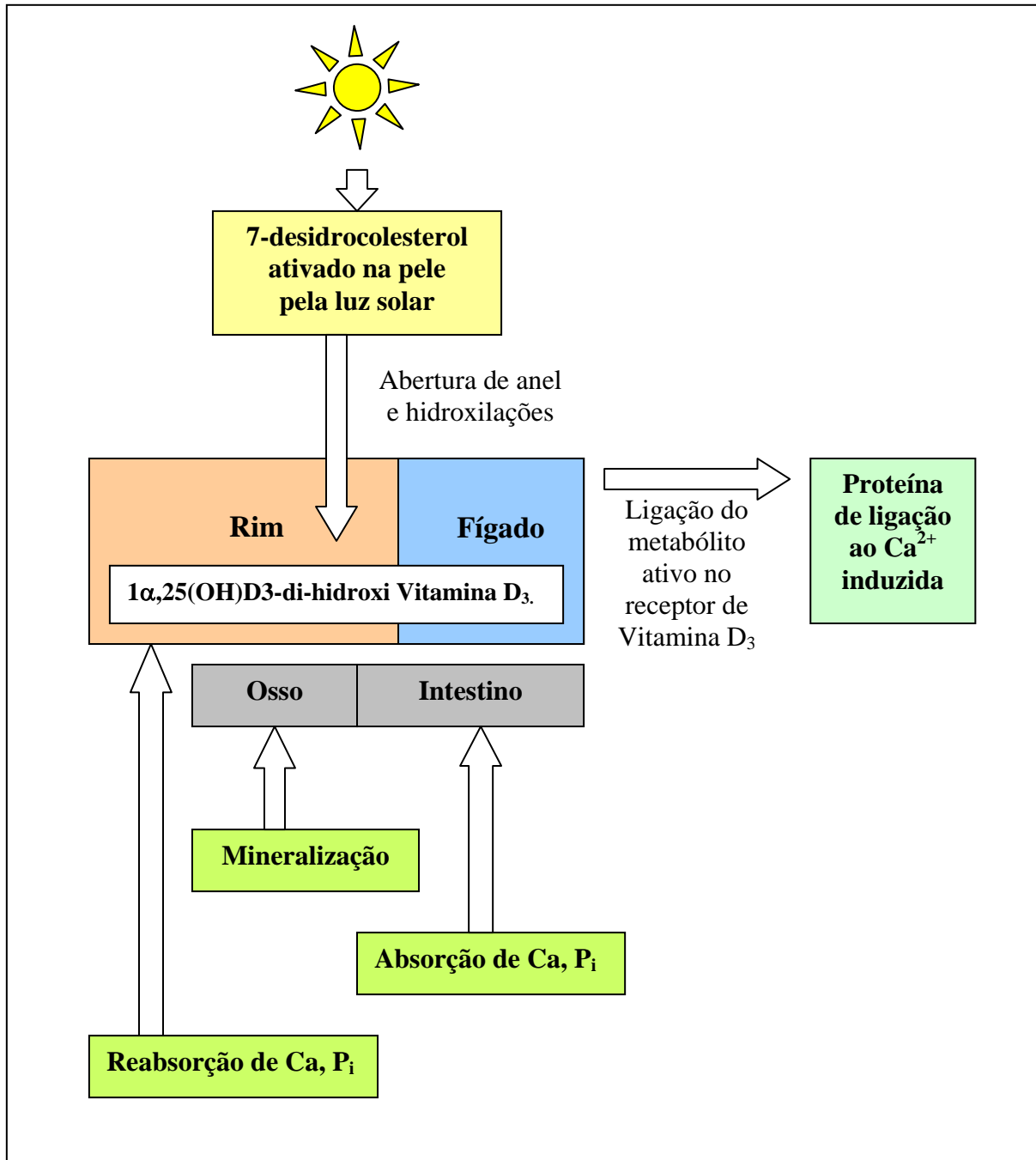
uma variedade de outros tecidos, incluído o cérebro, o coração, estômago, pâncreas, linfócitos T e B ativados, pele, gônadas. A  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  é uma das mais potentes substâncias para inibir a proliferação de células normais e hiperproliferativas, e induzir estas à maturação. É também reconhecido que uma ampla variedade de tecidos, incluindo cólon, próstata, cérebro e pele, possui condições enzimáticas de produzir  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  <sup>8</sup>.

### 1.1.2. Função da Vitamina D

A vitamina D é necessária para manter níveis séricos normais de cálcio e fósforo, que são, por sua vez, necessários para a mineralização óssea, contração muscular, condução nervosa e função celular em geral em todas as células do corpo. Esta vitamina realiza suas funções após ser convertida para a forma ativa, a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  ou calcitriol. Sua forma ativa regula a transcrição do número de genes dependentes de vitamina D, dos quais codificam proteínas transportadoras de cálcio e proteínas da matriz óssea. <sup>9</sup>

O calcitriol é um secosteróide, ou seja, um esteróide do qual um dos anéis foi aberto. A forma ativa da vitamina D estimula a absorção intestinal de cálcio e fósforo da dieta, a mineralização da matriz óssea e a reabsorção de cálcio e fosfato no túbulo renal. O sistema endócrino da vitamina D é apresentado na **Figura 1**. O 7-desidrocolesterol é ativado na pele, pela luz solar, formando vitamina  $\text{D}_3$  (colecalciferol). Essa forma é hidroxilada, primeiro no fígado, a 25-hidroxivitamina  $\text{D}_3$ , e subsequentemente no rim, formando a  $1\alpha,25$ -vitamina  $\text{D}_3$  [ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ]. O hormônio liga-se a receptores nucleares de  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  no intestino, no osso, no rim e, então ativa a transcrição de genes que codificam proteínas que se ligam ao cálcio, cujas ações podem levar a absorção e reabsorção de  $\text{Ca}^{2+}$ , bem como do fósforo. Na ação subcelular o calcitriol entra na célula intestinal pelo sistema sanguíneo e migra até o núcleo onde seu receptor não-ocupado está associado à cromatina. Uma vez que a forma ativa do hormônio tenha se ligado a este receptor nuclear, o complexo então se associa com a sequência específica do DNA, chamada elemento de resposta à vitamina  $\text{D}_3$  e, ao fazer isso, regula seletivamente a velocidade de transcrição dos genes responsivos. O RNA mensageiro é produzido e traduzido no citoplasma; esses RNAs codificam proteínas que se ligam ao cálcio,  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase, outras ATPases, componentes de membrana e facilitadores da formação de vesículas. Níveis aumentados de proteínas que se ligam ao cálcio podem levar a captação aumentada de  $\text{Ca}^{2+}$  do intestino ou podem tamponar o citosol contra níveis altos de  $\text{Ca}^{2+}$ .





**Figura 1 – O Sistema Endócrino da Vitamina D**

P<sub>i</sub>: Fosfato orgânico

Adaptado de DEVLIN, T.M. Manual de Bioquímica com Correlações Bioquímicas. 1ª ed. Edgar Blucher, São Paulo. 2003, p860 apud Norman, AW e Litwaack, G. Hormones. 2. ed. New York: Academic Press, 1997, p379

O controle da produção de vitamina D ativa não ocorre através de *feedback*, uma vez que a produção do esteróide não é estimulado pelo processo de cascata aplicável ao estradiol. Quando os níveis circulantes da forma ativa da vitamina D [1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] são altos, hidroxilações nas posições 24 e 25 são favorecidas e o composto inativo 24,25 (OH)<sub>2</sub>-vitamina D<sub>3</sub> é gerado<sup>10</sup>.

Com a descoberta dos receptores de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> em tecidos como cérebro, coração, estômago, pâncreas, linfócitos T e B ativados, como já relatado anteriormente, observou-se que a 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> induz à fusão e a diferenciação de macrófagos<sup>11,12</sup>. O calcitriol ainda suprime a produção de interleucina-2 nos linfócitos T ativados<sup>13, 14</sup>, um efeito que sugere a função imunomoduladora *in vivo* da vitamina D.

Uma suplementação adequada de vitamina D é essencial para a homeostase óssea. O pico de massa óssea alcançado após o crescimento do esqueleto é o maior determinante do risco de desenvolvimento de osteoporose na vida adulta, portanto, desde já, deve-se considerar a importância dos fatores ambientais que contribuem para o ganho de massa óssea durante a infância e adolescência<sup>15</sup>.

Tendo em vista a prevenção do desenvolvimento da osteoporose, é importante observarmos alguns fatores que contribuem para o ganho de massa óssea durante a infância e adolescência, como a alimentação, a atividade física<sup>16</sup> e a exposição à luz solar<sup>17</sup>. A vitamina D da dieta já foi relatada com associação positiva com pico de massa óssea<sup>18</sup>.

### 1.1.3. Fontes de Vitamina D

A vitamina D é obtida através de exposição solar (síntese cutânea), alimentação ou ainda por suplementos dietéticos. Na síntese cutânea há uma reação de isomerização catalisada pela radiação ultravioleta, onde ocorre a fotoconversão do 7-deidrocolesterol em colecalciferol por um comprimento de onda de luz entre 290 e 315nm<sup>19, 20</sup>. Portanto, enquanto o corpo for exposto adequadamente ao sol, há pequena ou nenhuma necessidade dietética de vitamina D<sup>10</sup>.

Uma dieta rica em óleo de peixe previne a deficiência de vitamina D<sup>21</sup>. A exposição excessiva a luz solar não causa intoxicação de vitamina D<sub>3</sub> porque qualquer excesso de vitamina D<sub>3</sub> é destruído pela própria luz solar<sup>22</sup>.

A vitamina D é lipossolúvel e possui poucos alimentos considerados fontes. De uma maneira geral, carnes e peixes magros possuem pequena quantidade desta vitamina<sup>23</sup> (**Tabela 1**). As melhores fontes dietéticas de vitamina D<sub>3</sub> são peixes de água salgada (especialmente salmão, sardinha, cavala, arenque e atum), fígado e gema de ovo. Leite, manteiga e outros alimentos são rotineiramente enriquecidos com ergocalciferol, preparado por irradiação de ergosterol de levedura<sup>10</sup>. Algumas margarinas, presentes no mercado, são enriquecidas, porém é uma característica opcional conforme a legislação bromatológica vigente<sup>23</sup>.

Tanto o leite de vaca, quanto o leite materno são fontes pobres de vitamina D, não fornecendo mais que 15 a 40UI por litro, dependendo da estação do ano e da suplementação vitamínica materna. No leite humano, porém, a relação cálcio/fósforo de 2:1 favorece a absorção dos dois elementos. A vitamina D dos alimentos é bastante termoestável e resiste bem ao armazenamento por longos períodos<sup>24</sup>. A potência da vitamina D é medida em termos de miligramas de colecalciferol (1mcg de colecalciferol ou ergocalciferol = 40UI)<sup>10</sup>.

#### **1.1.4. Metabolismo da vitamina D**

O calcitriol ou 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, que estimula a absorção intestinal de cálcio, atua sobre a mineralização óssea<sup>25</sup> e regula a síntese e secreção do paratormônio<sup>26</sup>. Uma queda na concentração sérica de vitamina D leva a uma absorção insuficiente que se reflete no cálcio ionizado circulante. A alteração do cálcio circulante é imediatamente percebida pelos sensores de cálcio nas paratireóides que com o objetivo de manter a calcemia dentro da faixa da normalidade, aumentam a síntese de PTH<sup>27</sup>.

A vitamina D pode ser produzida na pele a partir de um precursor, o 7-deidrocolesterol pela exposição solar ou ser fornecida na dieta<sup>28</sup>. A versão produzida na pele refere-se à vitamina D<sub>3</sub> enquanto que a forma dietética pode ser a vitamina D<sub>3</sub> ou a vitamina D<sub>2</sub>, que é originária de plantas. Por ser produzida através de síntese cutânea, esta substância não é chamada apenas de vitamina, sendo citada como um pró-hormônio e para as duas formas como colecalciferol (D<sub>3</sub>) e ergocalciferol (D<sub>2</sub>).

Numa perspectiva nutricional, as duas formas são metabolizadas similarmente em humanos, pois são semelhantes em potencial e podem ser consideradas equivalentes. Está firmemente estabelecido que a vitamina D<sub>3</sub> é metabolizada inicialmente no fígado para 25(OH)D<sub>3</sub><sup>29</sup> e subsequentemente nos rins para 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, o calcitriol<sup>30</sup>, para produzir o

**Tabela 1 - Alimentos ricos em vitamina D**

<b>Alimento</b>	<b>µg VD /100g</b>	<b>Porção (g ou ml)</b>	<b>µg VD /porção</b>
Leite integral	0,08	1 copo (240ml)	0,19
Leite materno	0,10	1 copo (240ml)	0,24
Queijo mussarela	0,17	1 fatia (20g)	0,03
Creme de leite	0,18	1 col sopa rasa (15g)	0,03
Fígado bovino	0,28	1 bife pequeno (80g)	0,22
Filé de frango	0,29	1 bife pequeno (60g)	0,15
Queijo Cheddar	0,30	1 fatia (20g)	0,06
Ovo de galinha	1,30	1 unidade (45g)	0,58
Manteiga	1,40	1 Colher de chá cheia (8g)	0,11
Lingüiça de porco	2,60	Colher de sopa cheia picada (22g)	0,57
Arenque defumado	3,00	1 filé pequeno (100g)	3,00
Salmão cozido	3,00	1 filé (135g)	4,05
Atum enlatado	5,38	1 colher de sopa cheia (16g)	0,86
Sardinha enlatada com óleo	6,80	1 unid média (40g)	2,72
Banha de porco	70,00	1 colher chá cheia(8g)	5,60
Óleo de fígado de bacalhau	250,00	1 colher de sopa (8ml)	20,00

Fontes: FRANCO, G. Tabela de composição química dos alimentos. 9ª ed. Rio de Janeiro: Ed. Livraria Atheneu, 1999. MAHAN, L. K.; Escott-Stump, S. Krause: Alimentos, nutrição e dietoterapia. 9ª edição, São Paulo: Roca, 1998. PHILIPPI, ST. Tabela de Composição de Alimentos: suporte para decisão nutricional. 2. ed. Brasília: Editora Gráfica Coronário, 2002.

hormônio biologicamente ativo. O composto  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ , como todos os metabólitos da vitamina D, está presente no sangue ligado a uma proteína carreadora de vitamina D, uma  $\alpha$ -globulina específica. Acredita-se que o calcitriol age nas células-alvo de uma maneira similar aos hormônios esteróides.

O hormônio livre atravessa a membrana plasmática e interage com o receptor nuclear específico, conhecido como receptor da vitamina D, um DNA ligante<sup>31</sup>. Este complexo ligante-receptor liga-se a um elemento de vitamina D responsiva específica e, com associação de fatores de transcrição, realça a transcrição dos RNAs mensageiros que codificam proteínas cálcio-transportadoras, proteínas da matriz óssea e proteínas reguladoras do ciclo celular<sup>32</sup>. Como resultado destes processos, a  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  estimula a absorção intestinal de cálcio e fosfato e mobiliza cálcio e fosfato para estimulação da reabsorção óssea<sup>33</sup>. Estas funções têm a finalidade comum de restaurar os níveis séricos de cálcio e fosfato, quando a concentração destes íons está baixa.

A  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  age em conjunto com o hormônio da paratireóide, o paratormônio (PTH), que também é produzido em resposta a baixo cálcio no soro. O hormônio da paratireóide desempenha um papel importante na regulação na ativação da vitamina D. Altos níveis de PTH estimulam a produção de  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ , enquanto níveis baixos de PTH induzem formação de um  $24,25\text{-(OH)}_2 \text{D}$  inativo. Uma vez formada, a  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  age como um típico hormônio esteróide nas células da mucosa intestinal, onde induz síntese de uma proteína, *calbiden*, necessária ao transporte do cálcio. No osso,  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  e PTH atuam de modo sinérgico para promover a reabsorção óssea (desmineralização), por meio do estímulo da formação e da atividade de osteoblastos. Finalmente, PTH e  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  inibem a excreção de cálcio pelo rim, por meio do estímulo da reabsorção dos túbulos distais renais. A calcitonina é produzida quando os níveis de cálcio no soro são altos (geralmente logo após a refeição) e diminui os níveis de cálcio por meio do bloqueio da absorção óssea e estímulo da excreção de cálcio pelo rim. A resposta a baixos níveis séricos de cálcio é caracterizada pela elevação do PTH e  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ , que agem de modo a aumentar a absorção de cálcio e reabsorção óssea e a inibir a excreção de cálcio. Portanto, o osso é um reservatório muito importante do cálcio e do fosfato necessários para manter a homeostase dos níveis séricos. Quando a vitamina D e o cálcio da dieta são adequados, não ocorre perda de cálcio ósseo. Entretanto, quando o cálcio da dieta é baixo, PTH e  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$  causam desmineralização óssea para manter os níveis normais de cálcio no soro. Deficiência de vitamina D também pode causar desmineralização dos ossos devido à elevação do PTH<sup>10</sup>.

### 1.1.5. Deficiência de Vitamina D

O raquitismo pode ser considerado o *iceberg* da deficiência de vitamina D. A deficiência de vitamina D é comum em crianças e adultos. No útero e durante a infância, a deficiência de vitamina D pode causar retardo de crescimento, deformidades ósseas e o aumento do risco de fraturas ao longo da vida. A deficiência de vitamina D em adultos pode propiciar ou exacerbar a osteopenia e osteoporose, causando osteomalácia e fraqueza muscular e aumento do risco de fraturas<sup>34</sup>.

A deficiência da vitamina D é um problema de saúde muito importante, ainda não reconhecido. A deficiência não causa apenas raquitismo em crianças, osteomalácia e osteoporose em adultos, mas produz efeitos de longa duração. A deficiência crônica de vitamina D pode causar sérias conseqüências adversas, incluindo aumento do risco de hipertensão, esclerose múltipla, diabetes tipo 1, câncer de cólon, próstata, cérebro e ovários<sup>8</sup>.

Embora não exista um consenso sobre um nível ótimo de 25(OH)D<sub>3</sub> sérica, a deficiência de vitamina D é definida pelos estudiosos da área como níveis abaixo de 20ng/ml ou 50nmol/l<sup>35-38</sup>. Níveis de 25(OH)D<sub>3</sub> são inversamente associados com níveis de paratormônio até alcançar de 30 a 40ng/ml (75 a 100nmol/l). Além disso, o transporte intestinal de cálcio aumenta de 45 para 65% em mulheres quando níveis de 25(OH)D<sub>3</sub> estiverem aumentados para valores entre 20 e 30ng/ml (50 a 80 nmol/l). A partir de tais dados, os níveis de 25(OH)D<sub>3</sub> de 21 a 29ng/ml podem ser considerados para indicar uma relativa insuficiência de vitamina D, e os níveis iguais ou maiores que 30ng/ml podem ser considerados para indicar níveis suficientes de vitamina D<sup>39</sup>. A intoxicação pela vitamina D é observada quando o nível sérico de 25(OH)D<sub>3</sub> é superior a 150ng/ml 374nmol/l). Com a utilização destas definições, tem sido estimado que cerca de 1 bilhão de pessoas tenham deficiência ou insuficiência de vitamina D<sup>40-43</sup>.

O consumo reduzido de Cálcio e vitamina D na dieta, comum em indivíduos que não tem o hábito de consumir leite e derivados, pode prejudicar a formação de massa óssea<sup>15</sup>, em especial na população de crianças e adolescentes.

Em estudo realizado por Salamone (1993), com mulheres idosas, a vitamina D dietética foi um importante contribuidor para concentração sérica de 25(OH)D<sub>3</sub>. A associação entre exposição solar e vitamina D sérica variou conforme a ingestão dietética de vitamina D

Nos Estados Unidos, vários estudos têm investigado a contribuição da dieta e síntese cutânea da vitamina D para concentração sérica de 25(OH)D<sub>3</sub>. Um estudo com 373 mulheres com idade entre 20 e 80 anos, que utilizavam vitamina D suplementada (192 a 377 UI/dia), a concentração plasmática de 25(OH)D<sub>3</sub> apresentou associação significativa com exposição solar e o total de vitamina D suplementada<sup>12</sup>.

Em um ambiente no qual há exposição suficiente da pele à luz solar rica em radiação ultravioleta, níveis adequados de vitamina D não dependem tanto da dieta. No entanto, pouca exposição à luz solar, ou outros fatores fazem com que uma dieta pobre em vitamina D seja fator de risco para a hipovitaminose D<sup>38, 45-47</sup>.

Estudos apresentam um aumento da incidência de carência de vitamina D entre crianças e adultos.<sup>48</sup> Os requerimentos de vitamina D não estão completamente estabelecidos. Para definir a Ingestão Adequada (AI), o Institute of Medicine/Food and Nutrition Board (1997) considerou a ingestão necessária para manter a concentração sérica de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> em um nível abaixo do qual existe risco de raquitismo e osteomalácia. Esse valor foi duplicado visando cobrir a necessidade, independente da exposição à luz solar. A ingestão recomendada para crianças é de 5 mcg ou 200 UI/dia.

Crianças e jovens adultos são potenciais com alto risco para deficiência de vitamina D. A deficiência de vitamina D tem sido demonstrada em estudos, como por exemplo, 52% dos adolescentes hispânicos e negros, em Boston<sup>49</sup> e 48% das meninas pré-pubescentes em Maine/USA<sup>50</sup>, com níveis de 25(OH)D<sub>3</sub> abaixo de 20ng/ml. Em outros estudos, no período final do inverno, 42% de meninas e mulheres, entre 15 e 49 anos de idade, de todo Estados Unidos, tinham níveis séricos de 25(OH)D<sub>3</sub> abaixo de 20ng/ml e 32% de estudantes saudáveis, médicos e residentes de um hospital de Boston apresentaram deficiência de vitamina D, apesar de possuírem em sua dieta um copo de leite por dia, consumo mínimo semanal de salmão e uso de suplemento vitamínico diário<sup>51</sup>.

Na Europa, existem poucos alimentos suplementados com vitamina D, crianças e adultos parecem estar em risco. Pessoas que vivem nas regiões próximas ao Equador e que possuem exposição solar, sem protetor solar, possuem níveis significantes de vitamina D sérica, ou seja, acima de 30ng/ml<sup>52,53</sup>. Contudo, mesmo em regiões ensolaradas (baixa latitude), a deficiência de vitamina D é comum quando a maior parte da extensão da pele está protegida ou coberta por roupas, impedindo a ação do sol. Em estudos na Arábia Saudita, Emirados Árabes, Austrália, Turquia, Índia e no Líbano, de 30 a 50% das crianças e adultos possuíam níveis de 25(OH)D<sub>3</sub> abaixo de 20ng/ml<sup>54-57</sup>.

As concentrações séricas de vitamina D em adultos jovens variam conforme a região geográfica, dependendo da latitude, sendo mais adequadas perto da linha do Equador<sup>42</sup>. Embora o Brasil esteja próximo a esta linha, os estados do sul do país são geograficamente mais distantes, principalmente o Rio Grande do Sul, o que torna esta questão mais relevante.

## 1.2. JUSTIFICATIVA

O Rio Grande do Sul está localizado em uma região distante do plano equatorial terrestre, onde o movimento do sol varia ao longo do ano, produzindo menores períodos de incidência solar no inverno. Essa variação sazonal de luz solar pode estar associada com os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub>, tendo em vista a produção de vitamina D através da síntese cutânea, a partir de radiação ultravioleta. Uma avaliação preliminar feita no Ambulatório de Endocrinologia do HCPA demonstrou uma baixa ingestão de vitamina D na dieta usual de pacientes com déficit estatural. Portanto, uma avaliação de pacientes com déficit estatural acerca dos níveis séricos de vitamina D; variações sazonais e de ingestão de vitamina D, poderá ser útil no esclarecimento dos fatores de risco para déficit estatural nas crianças e adolescentes sem causas clínicas evidentes.

## 1.3 OBJETIVOS

### 1.3.1. Objetivo Geral

Avaliar a variação sazonal de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> sérica e ingestão dietética de vitamina D em pacientes com baixa estatura sem causas clínicas evidentes.



### **1.3.1. Objetivos específicos**

- Caracterizar a ingestão de vitamina D de pacientes com Baixa Estatura atendidos no Ambulatório de Endocrinologia do HCPA.
- Quantificar a vitamina D sérica destes pacientes nas diferentes estações do ano e verificar a variação.
- Caracterizar os níveis de insolação de Porto Alegre nas diferentes estações do ano, durante o período do estudo.

## **2. INDIVÍDUOS E MÉTODOS**

### **2.1. CASUÍSTICA**

Foi avaliada, uma amostra de conveniência com seleção consecutiva, em estudo transversal, composta por 55 crianças e adolescentes, com baixa estatura, acompanhados no Ambulatório de Baixa Estatura do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de abril de 2005 a fevereiro de 2007. Estes pacientes foram selecionados a partir de uma coorte de 851 pacientes com Baixa Estatura.

Foram considerados os seguintes critérios de inclusão: idade superior a quatro anos; presença de baixa estatura; obtenção do consentimento dos pais, após esclarecimento quanto ao desenvolvimento e objetivo do estudo.

Foram definidos os seguintes critérios de exclusão: crianças e adolescentes que estivessem em uso de produtos farmacêuticos que podem influenciar o metabolismo ósseo, tais como: corticóides, bisfosfonados, diuréticos, cálcio e vitamina D; acompanhamento nutricional externo ao HCPA; diagnóstico de endocrinopatias, doenças crônicas ou síndromes genéticas que cursam com baixa estatura; abandono do tratamento clínico.

Todos os pacientes submetidos ao protocolo atual foram avaliados através de protocolo prospectivo que incluiu história, exame clínico padronizado e avaliação laboratorial, composta por hemograma, TSH, T4 livre, cálcio, albumina, fosfatase alcalina, TGO, TGP, creatinina e exame comum de urina, bicarbonato e pH urinário, velocidade de hemossedimentação, exame parasitológico de fezes, esteatócrito fecal e outros exames específicos conforme suspeita clínica. Em meninas cuja avaliação inicial hormonal era normal realizou-se também cariótipo de sangue periférico. Às pacientes com dados auxológicos compatíveis foi afastada ou confirmada a deficiência de hormônio de crescimento através de IGF-1 basal e teste de estímulo por GH com clonidina e a seguir hipoglicemia insulínica<sup>58,59</sup>.

## 2.2. LOGÍSTICA

O presente estudo é originário de dados coletados no projeto de pesquisa intitulado: “Avaliação do consumo dietético de cálcio e vitamina D e sua relação com parâmetros bioquímicos em pacientes com baixa estatura”, o qual gerou a dissertação de mestrado da nutricionista Aline Lopes Bueno.

### 2.2.1. Cor da pele

Devido à grande miscigenação racial existente no Brasil, para cor da pele utilizaram-se os termos branco e não branco, sendo que o último incluiu indivíduos negros, pardos e mulatos. Esta classificação foi realizada por entrevistador treinado.

### 2.2.2. Avaliação do Consumo Alimentar

Foi utilizado o Recordatório Alimentar de 24h (RA24h) que consiste na obtenção de informações verbais sobre a ingestão alimentar das últimas 24h anteriores às consultas, com dados sobre os alimentos e bebidas atualmente consumidos, inclusive forma de preparo e informações sobre peso/tamanho das porções, padronizadas e fornecidas por meio de fotografias<sup>60-63</sup>. Este inquérito alimentar foi aplicado em três consultas distintas, para estabelecer o consumo médio de cada indivíduo. Para a conversão das medidas caseiras dos alimentos registrados para gramas, foram utilizados os pesos e medidas adotadas na “Tabela para Avaliação de Consumo Alimentar em Medidas Caseiras”<sup>64</sup>.

Com base nas informações relativas às quantidades dos alimentos, foi possível elaborar cálculos para a avaliação da ingestão de vitamina D.

O consumo dietético de vitamina D foi avaliado conforme a Ingestão Adequada (AI) proposto pelo Instituto of Medicine, devido à ausência de RDA (*dietary reference intake*) para este nutriente<sup>9</sup>. A Ingestão Adequada é utilizada ao invés da RDA quando não há suporte científico suficiente para calcular a estimativa do requerimento médio (*EAR-estimated average requirement*) do nutriente, sendo, portanto, uma sugestão de consumo. A obtenção de dados válidos e confiáveis para avaliação de consumo de determinado nutriente é uma tarefa difícil, uma vez que não há um método padrão-ouro para avaliação de ingestão de alimentos, pois os métodos utilizados estão sujeitos a variações e erros de medida<sup>66</sup>. Assim sendo, para uma maior segurança com relação aos dados obtidos pelo RA de 24 h optou-se pela aplicação deste em 3 momentos distintos, num intervalo de 3 meses, abrangendo a variação sazonal da dieta usual.

Para tanto, foi utilizado o programa de cálculo de dieta “Nutribase Clinical Nutrition Manager, 2006” disponibilizado pelo Serviço de Endocrinologia do HCPA, que utiliza a Tabela Americana (USDA Nutrient Data Laboratory, 2006) para os cálculos. Foram considerados como referência para a adequação de consumo dietético os limites propostos pelas Dietary Reference Intakes (DRI) de vitamina D sugeridos pelo Institute of Medicine<sup>65</sup>.

### **2.2.3. Avaliação Bioquímica**

Níveis de 25-hidroxicolecalciferol [25(OH)D<sub>3</sub>] foram determinados utilizando a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (HPLC) com leitura ultravioleta por precipitação eficiente de proteínas e extração de fase sólida onde os componentes interferentes são removidos. A análise foi feita no laboratório Fleury/SP através de “kit” comercializado pela Chromsystems. As dosagens foram executadas em indivíduos diferentes a cada estação.

#### **2.2.4. Medidas Meteorológicas**

Os dados referentes às medidas meteorológicas do período estudado e padrões (Normais Climatológicas) foram obtidos junto ao VIII Distrito de Meteorologia de Porto Alegre/Seção de Observação e Meteorologia Aplicada, do Instituto Nacional de Meteorologia. Foram utilizadas as médias de insolação, conforme o mês do ano. As normais climatológicas são valores calculados estatisticamente para uma série histórica de 30 anos (1961-1990) a partir dos valores diários.

#### **2.2.5. Considerações Éticas**

O projeto original foi submetido à comissão Nacional de pesquisa (CONEP), os pais receberam todas as explicações referentes à pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Informado, participando do estudo somente aqueles que livremente aceitaram sua inclusão.

#### **2.2.6. Análise Estatística**

Todas as informações obtidas compuseram um banco de dados no programa Excel e foram posteriormente exportados para o Programa “Statistical Package for the Social Sciences”(SPSS), versão 14.0 para análise dos dados. As variáveis quantitativas com

distribuição simétrica foram descritas pela média e desvio padrão e quando a distribuição foi assimétrica, por mediana e amplitude interquartil. Para a análise estatística da concentração de 25(OH)D<sub>3</sub> em diferentes estações do ano, os pacientes foram divididos conforme a época do ano em que foram coletadas as amostras. Foram utilizados ANOVA para comparar as médias e Tukey para identificar as diferenças. Foi considerado o nível de significância de 5%.

### 3. RESULTADOS

No grupo de pacientes estudados, observou-se a predominância do sexo masculino (70%) e a cor de pele branca (75%). A idade média foi de  $11,7 \pm 3,5$  anos. (**Tabela 2**).

O consumo dietético médio de vitamina D foi de 71,6 (35,9-145,5) UI/dia, sendo que 96% (n=53) dos pacientes não atingiu a recomendação de 200UI/dia, conforme a DRI. (**Tabela 3**). Não houve diferença estatística do consumo dietético de vitamina D conforme as estações do ano (**Tabela 5**).

A média da 25(OH)D<sub>3</sub> sérica foi de  $30,62 \pm 11,09$  ng/ml. Entre os pacientes, 40%(n=22) apresentou níveis séricos normais (>30ng/ml), 51%(n=28) apresentaram níveis limítrofes (20-30ng/ml) e 9%(n=5) níveis deficientes (10-20ng/ml) de 25(OH)D<sub>3</sub>. A vitamina D sérica, quando observada por estação do ano, conforme o período de coleta da amostra para análise, apresentou diferença estatística significativa entre o outono e a primavera (p<0,05). (**Figura 2**)

Não foram observadas correlações significativas entre 25(OH)D<sub>3</sub> sérica, vitamina D dietética e insolação. (**Tabela 4**)

A insolação, ou seja, o número total de horas de sol do período estudado apresentou diferença significativa entre verão e inverno (P<0,001). (**Figura 3**)

As médias de 25(OH)D<sub>3</sub>, vitamina D dietética e de insolação conforme as estações do ano podem ser observadas na **Tabela 5**.

A média de 25(OH)D<sub>3</sub> sérica apresentou diferença estatística (p<0,05) com relação à pigmentação da pele, ou seja, quando comparados os pacientes brancos ( $32,34 \pm 11,02$  ng/ml) com os não-brancos ( $25,57 \pm 10,00$  ng/ml).

**Tabela 2 - Características gerais da amostra de 55 pacientes com baixa estatura**

<b>Variável</b>	<b>Valores</b>
<b>Sexo masculino, n(%)</b>	<b>39(70)</b>
<b>Idade em anos (x ± DP)*</b>	<b>11,78 ± 3,58</b>
<b>Pigmentação da pele, brancos, n(%)</b>	<b>41(75)</b>
<b>Diagnóstico principal, n(%)</b>	
BEC	<b>20(38)</b>
BEF	<b>18(35)</b>
BEC + BEF	<b>14(27)</b>

\*média ± Desvio Padrão; BEC =Baixa Estatura Constitucional; BEF=Baixa Estatura Familiar.

**Tabela 3 - Características de Consumo e Dosagem Sérica de Vitamina D**

<b>Variável</b>	<b>Valores*</b>
<b>Consumo dietético (UI/dia)</b>	71,62 (35,89-145,55)
<b>Consumo dietético abaixo de 200UI/dia (DRI), n(%)</b>	53(96)
<b>Dosagem sérica de 25(OH)D<sub>3</sub> (ng/ml)</b>	30,62 ± 11,09
<b>Classificação ** da 25(OH)D<sub>3</sub>, n(%)</b>	
Normal (30 a 60ng/ml)	22(40)
Limítrofe (20 a 30ng/ml)	28(51)
Insuficiente (10 a 20ng/ml)	5(9)
Deficiente (<10mg/ml)	0

\*Valores expressos em percentual, média (±DP), mediana (p25-p75).

\*\*Adaptado de HOLICK, M.F. *et al.* Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 90, p. 3215-24, 2005.

**Tabela 4 - Correlação de Pearson da 25(OH)D3 Sérica (ng/ml) com vitamina D dietética(UI) e média de insolação (horas)**

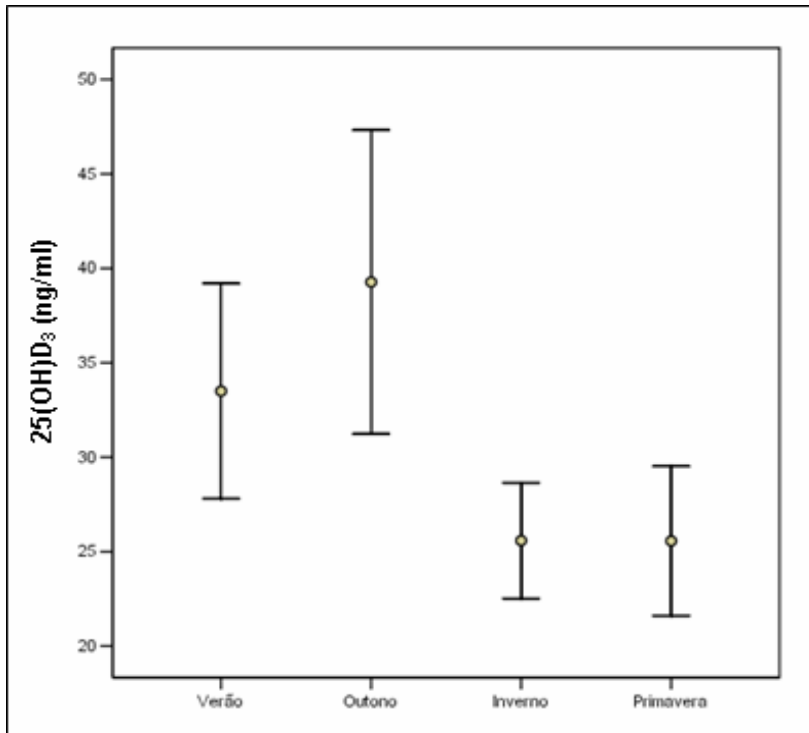
<b>Variáveis</b>	<b>r</b>	<b>p</b>
<b>25(OH)D3 Sérica (ng/ml)</b>		
<b>Vitamina D dietética</b>	<b>-0,134</b>	<b>0,328</b>
<b>Insolação</b>	<b>0,204</b>	<b>0,135</b>

**Tabela 5 - Consumo de vitamina D dietética (UI/dia), 25(OH)D3 sérica (ng/ml) e insolação (horas), conforme as estações do ano em Porto Alegre.**

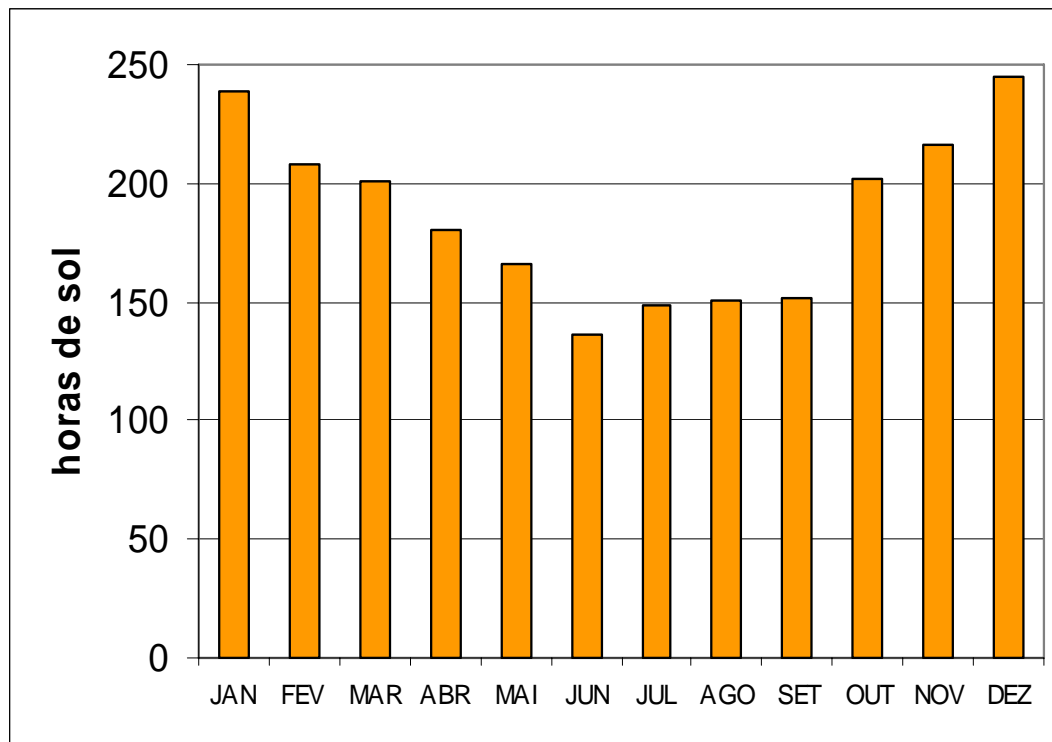
<b>Variáveis</b>	<b>Verão</b>	<b>Outono</b>	<b>Inverno</b>	<b>Primavera</b>	<b>p</b>
<b>25(OH)D<sub>3</sub> (ng/ml)</b>	33,50(11,39) <sup>a</sup>	39,27(13,24) <sup>a</sup>	25,53(5,07) <sup>b</sup>	25,60(8,19) <sup>b</sup>	p<0,05
<b>VD dieta (UI/dia)</b>	123,99 (33,00-175,40)	50,30 (34,40-129,40)	92,30 (46,40-157,40)	40,00 (33,20-127,2)	P=0,225
<b>Insolação (horas)</b>	215,93(20,31) <sup>a</sup>	160,8(22,62) <sup>b</sup>	150,30 (1,47) <sup>b</sup>	221,23 (20,31) <sup>a</sup>	P<0,001

\*Valores expressos em média (DP), mediana (p25-p75).





**Figura 2 - Variação Sazonal da Média da 25(OH)D<sub>3</sub> Sérica (ng/ml) em Crianças e Adolescentes com Baixa Estatura.**



**Figura 3 - Média de insolação em Porto Alegre conforme Normais Climatológicas (latitude 30°s).**

Fonte: VIII Distrito de Meteorologia de Porto Alegre/Seção de Observação e Meteorologia Aplicada, do Instituto Nacional de Meteorologia.

#### 4. DISCUSSÃO

A baixa estatura em crianças que não possuem doenças crônicas, genéticas ou endócrinas deve ser avaliada no seu âmbito nutricional, tendo em vista que o comprometimento estatural pode estar envolvido com deficiências nutricionais<sup>67</sup>. Uma alimentação equilibrada assume importância fundamental em todas as fases do desenvolvimento, visto que contribui para a expressão máxima de marcadores genéticos de crescimento e imunocompetência<sup>68</sup>.

O grupo avaliado é composto predominantemente por meninos, evidenciando a importância dada por pais e profissionais de saúde, ao crescimento de indivíduos do sexo masculino, fato já evidenciado em outros estudos<sup>2,69</sup>.

Os pacientes com baixa estatura apresentaram ingestão dietética de vitamina D abaixo do recomendado pela DRI, como evidenciado em outros estudos realizados com crianças saudáveis<sup>70</sup>. Considerando as vias endógena e exógena de obtenção de vitamina D, a alimentação torna-se a principal fonte de vitamina D nos meses em que há menor insolação. A vitamina D é encontrada em leites fortificados, ovos, fígado bovino e peixes, como atum e sardinha enlatados<sup>21</sup>, porém, com exceção do leite, crianças e adolescentes não têm o hábito de consumir esses alimentos, o que dificulta uma ingestão adequada deste nutriente. O consumo de leite, um preditor independente do nível sérico de 25(OH)D<sub>3</sub>, tem diminuído nos últimos anos entre crianças e adolescentes, juntamente com o consumo adequado de cálcio e vitamina D<sup>71</sup>. A correlação inversa entre o consumo de sucos e refrigerantes em relação aos níveis séricos de 25(OH)D<sub>3</sub> já foi observada em adolescentes saudáveis<sup>49</sup>. O baixo consumo de leite durante a infância, em mulheres norte americanas, foi associado com redução de massa óssea durante a vida adulta e alto risco de fraturas, sugerindo prejuízo ósseo para este grupo<sup>72</sup>. Existem poucos alimentos enriquecidos com esta vitamina no Brasil, fato este que dificulta o acesso a fontes dietéticas deste nutriente.

Níveis limítrofes ou insuficientes de 25(OH)D<sub>3</sub> foram observados em 60% (n=33) dos pacientes. Em um estudo recente<sup>75</sup>, realizado com crianças e adolescentes saudáveis, foi encontrada a mediana de 28 (19-35) ng/ml de 25(OH)D<sub>3</sub> e uma prevalência de níveis inadequados de vitamina D sérica em 55% dos indivíduos, fortalecendo a necessidade de maiores investigações sobre a deficiência deste nutriente. A média de 25(OH)D<sub>3</sub>, conforme a estação do ano apresentou diferença estatística significativa (p<0,05), apresentando-se mais alta nos meses de maior insolação, sugerindo uma variação sazonal deste nutriente,

confirmando observações em adolescentes saudáveis <sup>49</sup>. O fato de não ter sido dosada a 25(OH)D<sub>3</sub> em todos os indivíduos durante todas as estações é um limitante deste estudo. Contudo, acreditamos que este fato não invalida os resultados observados, pois outros estudos ratificam estes achados de variações sazonais <sup>49,74,75</sup>.

A cidade de Porto Alegre está localizada em uma região distante do plano equatorial terrestre (latitude 30° s), onde o movimento do sol ao longo do ano produz menores períodos de insolação no inverno. Essa variação sazonal de luz solar pode estar associada com os níveis séricos de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub>, considerando a produção de vitamina D através da síntese cutânea, a partir de radiação ultravioleta.

Pacientes com pele escura apresentaram níveis séricos de vitamina D inferiores quando comparados com pacientes de pele clara, confirmando o que já é descrito na literatura. Sabe-se que o efeito da exposição solar para a síntese da vitamina D é reduzido em indivíduos com pele escura <sup>73</sup>. Estudos com adultos e adolescentes têm apresentado a pigmentação da pele inversamente relacionada com os níveis de vitamina D <sup>49,74</sup>.

A dieta e a variação da insolação podem estar interferindo nos níveis séricos de 25(OH)D<sub>3</sub>, porém a discussão desses resultados, baseada em dados obtidos em estudo de delineamento transversal não permite estabelecer uma relação causal. Um estudo longitudinal ou um ensaio clínico poderiam identificar os fatores de risco associados à deficiência de vitamina D e a dose de vitamina D dietética suficiente para beneficiar o crescimento dos pacientes com baixa estatura.

## **5. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Pacientes do Ambulatório de Endocrinologia/Baixa Estatura do Hospital de Clínicas de Porto Alegre apresentaram consumo dietético de vitamina D abaixo do recomendado e níveis 25(OH)D<sub>3</sub> limítrofes ou insuficientes na maioria dos casos avaliados.

A insolação da região onde os pacientes vivem apresenta variação significativa conforme a estação do ano, prejudicando a via endógena de produção de vitamina D (síntese cutânea). Diante de tal fato, a via exógena de vitamina D, a alimentação, adquire fundamental importância para a manutenção de níveis normais da 25(OH)D<sub>3</sub> no sangue a fim de manter a homeostase óssea.

A vitamina D possui sua importância no metabolismo ósseo, porém ela é apenas um dos diversos nutrientes necessários para o desenvolvimento ósseo e crescimento. Outros estudos se fazem necessários para avaliação da contribuição da exposição solar e da alimentação na manutenção dos níveis séricos de 25(OH)D<sub>3</sub> em pacientes com baixa estatura.

A orientação nutricional por profissional especializado deve ser aplicada como parte do procedimento terapêutico em crianças e adolescentes com déficit estatural, tendo em vista que o crescimento é uma resultante do estado nutricional do indivíduo. Deficiências nutricionais podem e devem ser corrigidas através de adoção de hábitos alimentares adequados conforme as necessidades nutricionais do indivíduo.

## REFERÊNCIAS

1. LEBL, J et al. Differential diagnosis in children with small stature. **Cas Lek Cesk.** **1995**; 22:134(6):166-9.
2. SARNI, RS et al. Vitamina A: Nível sérico e ingestão dietética em crianças e adolescentes com déficit estatural de causa não hormonal. **Rev Assoc Med Bras.** **2002**; 48 (1):48-53.
3. CUPPARI, Lilian (Coord.). **Guia de nutrição: Nutrição Clínica no Adulto.** 2. ed. Barueri: MANOLE, 2005. 406 p.
4. MARCONDES, E et al. **Pediatria Básica.** 9. ed. São Paulo: Sarvier, 2002.
5. MONTE, O. Longui CA, Calliari LEP. **Endocrinologia para a pediatria.** 2th ed. São Paulo: Editora Atheneu; 1998.
6. RIVERA JA et al. Multiple micronutrient supplementation increases the growth of Mexican infants. **Am J Clin Nutr.** **2001**; 74:657-63.
7. NEWMARK HL, Heaney RP, Lachance PA. Should calcium and vitamin D added to the current enrich program for cereal-grain products? **Am J Clin Nutr.** **2004**; 80(2): 264-70.
8. HOLICK, MF. Vitamin D: A Millenium Perspective. **Journal of Cellular Biochemistry.** **2003**; 88:296-307.
9. Vitamin D: In **Joint FAO/WHO expert consultation on human vitamin and mineral requirements in Human Nutrition.** 2nd ed. Bangkok, 1998.p.109- 120.
10. DEVLIN, TM. **Manual de Bioquímica com Correlações Bioquímicas.** 1.ed. Edgar Blucher, São Paulo. 2003. 1007p.
11. ABE, E et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> promotes fusion of mouse alveolar macrophages both by a direct mechanism and by a spleen cell-mediated indirect mechanism. **Proc Natl Acad Sci.** **1983**;80:5583-87. apud Holick, M.F. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357: 266-81

12. BAR-SHAVIT, Z et al. Induction of monocytic differentiation and bone resorption by 1 $\alpha$ ,25- dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. **Proc. Natl. Acad. Sci.**1983;80: 5907-5911. apud Holick, M.F. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007;357: 266-81
13. BHALLA, AK et al. Specific high affinity receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in Human peripheral blood mononuclear cells: presence in monocytes and induction in T lymphocytes following activation **J Clin Endocrinol Metab.** 1983;57: 1308-1310. apud Holick, M.F. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007;357: 266-81
14. TSOUKAS, CD et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>: A novel immunoregulatory hormone. **Science.**1984; 224: 1438-40. apud Holick, M.F. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007;357: 266-81
15. DOCIO S et al. Seasonal Deficiency of vitamin D in children: A potential target for osteoporosis-Preventing Strategies? **Journal of Bone and Mineral Research** 1998;13(4):544-8.
16. GUNNES, M.; LEBMANN, E.H. Physical activity and dietary constituents as predictors of forearm cortical and trabecular bone gain in healthy children and adolescents: A prospective study. **Acta Paediatr** 1996;85:19-25.
17. SALAMONE, L.M. et al. Contributions of vitamin D intake and seasonal sunlight exposure to plasma 25-hydroxyvitamin D concentration in elderly women. **Am J Clin Nutr.** 1993; 58:80-6
18. FEHILY AM et al. Factor affecting bone density in young adults. **Am J Clin Nutr.** 1992;56:579-586.
19. RAPURI, P B et al. Seasonal changes in calciotropic hormones, bone markers and bone mineral density in elderly women. **J Clin Endocrinol Metab.** 2002;87(5):2024-32.
20. HOLICK, M.F. et al. Photosynthesis of Previtamin D<sub>3</sub> in human skin. **Science.** 1982;216:1001-3.
21. BOUILLON R. Vitamin D: from photo-3.synthesis, metabolism, and action to clinical applications. In: DeGroot LJ, Jameson JL, eds. **Endocrinology**. Philadelphia: W.B.Saunders, 2001:1009-28.
22. HOLICK MF, Garabedian M. Vitamin D<sub>2</sub>: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. 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, 2006:129-37.

23. LOPEZ, F.A. **Nutrição e Dietética em Clínica Pediátrica.** São Paulo. Ed Atheneu, 2004.

24. NETO FT. **Nutrição Clínica.** Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan;2003.

25. RAMOS, L R et al. Two-year follow-up study of elderly residents in S. Paulo, Brazil: methodology and preliminary results. **Rev Saúde Pública** **1998**;32(5):397-407.

26. GLOT III FM, Tobin JD. Vitamin D deficiency in older people. **J Am Geriatr Soc.** **1995**;43:822-8

27. GOULDING, A. Lightening the fracture load: growing evidence suggests many older New Zealanders would benefit from more vitamin D. **N Z Med J** **1999**;112(1095):329-30

28. FELDMAN D, Pike JW, Glorieux FH, et al. **Vitamin D.** 2nd ed. Boston: Elsevier Academic Press, 2005:1065-84.

29. BLUNT, JW et al..25-hydroxycholecalciferol. A biologically active metabolite of vitamin D<sub>3</sub>. **Biochemistry.** **1968**; 7: 3317-3322.

30. FRASER, DR & Kodicek, E. Unique biosynthesis by kidney of a biologically active vitamin D metabolite. **Nature.** **1970**; 228: 764-766.

31. HAUSSLER, M.R. Vitamin D receptors: nature and function. **Ann Rev Nut.** **1986.** 6:527-562.

32. JONES, G, Strugnell, S. & DeLuca, HF. Current understanding of the molecularactions of vitamin D. **Physiol Rev.** **1998**; 78: 1193-1231.

33. DELUCA, HF. The vitamin D story: a collaborative effort of basic science and clinicalmedicine. **FASEB J.** **1988,** 2 : 224-236.

34. HOLICK, M.F. Vitamin D deficiency. **N Engl J Med.** **2007**;357: 266-81

35. HOLICK MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. **Mayo Clin Proc** **2006**; 81: 353-73.

36. BISCHOFF-FERRARI HA et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. **Am J Clin Nutr.** 2006;84:18-28.
37. MALABANAN A, Veronikis IE, Holick, MF. Redefining vitamin D insufficiency. **Lancet** 1998; 351: 805-6.
38. THOMAS KK, Lloyd-Jones DM, Thadhani RI, et al. Hypovitaminosis D in medical inpatients. **N Engl J Med** 1998; 338: 777-83.
39. DAWSON-HUGHES B, Heaney RP, Holick MF, Lips P, Meunier PJ, Vieth R. Estimates of optimal vitamin D status. **Osteoporos Int.** 2005;16: 713-6.
40. CHAPUY MC, Preziosi P, Maamer M, et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. **Osteoporos Int.** 1997;7:439-43.
41. HOLICK MF, Siris ES, Binkley N, et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. **J Clin Endocrinol Metab.** 2005;90:3215-24.
42. MCKENNA MJ. Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. **Am J Med** 1992; 93: 69-77.
43. LIPS P, Hosking D, Lippuner K, et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation. **J Intern Med** 2006; 260: 245-54.
44. SOWERS MFR, Wallace RB, Hollis BW, Lemke JH. Parameters related to 25-hydroxyvitamin D levels in a population-based study of women. **AM J Clin Nutr.** 1986; 43: 621-8.
45. **Metabolism of vitamin D.** <http://www.uptodate.com/>, 2006.
46. COMPSTON J. E. Vitamin D deficiency: time for action evidence supports routine supplementation for elderly people and others at risk. **BMJ.** 1998; 317:1466-7
47. ASKNES, L. et al. Serum levels of vitamin D metabolites in the elderly. **Acta Endocrinol (Copenh).** 1989;121: 27-33



48. HEANEY, R.P. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin d deficiency. **Am J Clin Nutr.** **2004**; 80 (suppl):1706s-1709s.
49. GORDON CM, De Peter KC, Feldman HA, Grace E, Emans SJ. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. **Arch Pediatr Adolesc Med** **2004**;158:531-7.
50. SULLIVAN SS, Rosen CJ, Halteman WA, Chen TC, Holick MF. Adolescent girls in Maine at risk for vitamin D insufficiency. **J Am Diet Assoc.** **2005**;105:971-4.
51. TANGPRICHA V, Pearce EN, Chen TC, Holick MF. Vitamin D insufficiency among free-living healthy young adults. **Am J Med.** **2002**;112: 659-62.
52. VIETH R. Why the optimal requirement for vitamin D<sub>3</sub> is probably much higher than what is officially recommended for adults. **J Steroid Biochem Mol Biol.** **2004**; 89-90:575-9.
53. PETTIFOR JM. Vitamin D deficiency and nutritional rickets in children in vitamin D. apud Feldman D, Pike JW, Glorieux FH, eds. **Vitamin D**. 2nd ed. Boston: Elsevier Academic Press, 2005:1065-84.
54. SEDRANI SH. Low 25-hydroxyvitamin D and normal serum calcium concentrations in Saudi Arabia: Riyadh region. **Ann Nutr Metab** **1984**; 28: 181-5.
55. MARWAHA RK, Tandon N, Reddy D, et al. Vitamin D and bone mineral density status of healthy schoolchildren in northern India. **Am J Clin Nutr** **2005**; 82: 477-82.
56. HAJJ FULEIHAN G, Nabulsi M, Choucair M, et al. Hypovitaminosis D in healthy schoolchildren. **Pediatrics** **2001**;107:E 53.
57. MCGRATH JJ, Kimlin MG, Saha S, Eyles DW, Parisi AV. Vitamin D insufficiency in south-east Queensland. **Med J Aust** **2001**; 174:150-1.
58. GROSS JL et al. **Rotinas Diagnósticas em Endocrinologia**. Parte 8 - crescimento. p. 229-49. Porto Alegre: Artmed, 2004.
59. DE PAULA LP, Zen V, Moraes RB et al. Baixa Estatura: Investigação diagnóstica e detecção da deficiência de hormônio do crescimento. **Revista HCPA.** **2003**; 23(1)

60. ABRAMS AS, Griffin IJ, Hawthorne KM, Gunn SK, Gundberg CM, Carpenter TO. Relations among vitamin D levels, PTH and calcium absorption young adolescents. **JCEM**. 2005; 90(10):5576-81.
61. ZABOTO, CB et al. “**Registro Fotográfico para Inquéritos Dietéticos: utensílios e porções**”. Goiânia-GO: Ed Metha, 1996. 74p.
62. WILLET W. **Nutrition Epidemiology**. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Oxford University Press, 1998.
63. FISBERG RA, Slater B, Marchioni DML, Martini LA. **Inquéritos Alimentares – Métodos e Bases Científicos**. Barueri, SP: Manole, 2005.
64. PINHEIRO ABV, Lacerda SEM, Benzecry EH. **Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras**. 4.ed. São Paulo: Atheneu, 2002.
65. Institute of Medicine/Food and Nutrition Board. **Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamine D and fluoride**. Whashington, National Academy Press, 1997 432p.
66. LOPES, ACS et al. Food Intake in Epidemiological Studies. **Rev. Bras. Epidemiol.**2003;6(3):209-18.
67. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas Públicas de saúde. **Política Nacional de Alimentação e Nutrição – Pesquisa Nacional sobre demografia e saúde - PNDS**, 1996.
68. SETIAN, N Colli AS. Marcondes, E. **Adolescência**, São Paulo: Sarvier, 1979.
69. LOPES LA et al. Estudo da influência do peso ao nascimento de variáveis maternas e sócio-econômicas na determinação da estatura de crianças. **Pediatr**. 1991;67:111-8.
70. SALAMOUN MM, et al. Low Calcium and vitamin D intake in healthy children and adolescents and their correlates. **European Journal of Clinical Nutrition**. 2005;59:177-184.
71. HARNACK L, StangJ, Story M. Soft drink consumption among US children an adolescents: nutritional consequences. **J Am Diet Assoc**.1999; 99:436-441.

72. KALKWARF HJ, KhouryJC, Lanphear BP. Milk intake during childhood and adolescence, adult bone density, and osteoporotic fractures in US women. **Am J Clin Nutr.** **2003**; 77: 257-265

73. FULLER KE, Casparian JM. Vitamin D: balancing cutaneous and systemic considerations. **South Med J.** **2001**; 94: 58-64.)

74. 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**; 76: 187-192.

75. WENG FL, Shultz J, Leonard M, et al. Risk factors for low serum 25-hydroxivitamin D concentration in otherwise healthy children and adolescents. **Am J Clin Nutr.** **2007**;26:150-8.